

**Hybride Modellierung und Simulation  
der menschlichen Atmung  
zur Diagnose von auf Sauerstoffunterversorgung  
basierenden Krankheitsbildern**

**Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktor der Naturwissenschaften**

vorgelegt von  
Dipl.-Ing. Boris Romanus Bracio  
aus Hemer in Westfalen

genehmigt von der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der  
Technischen Universität Clausthal

Tag der mündlichen Prüfung  
16. Dezember 2003

Die Arbeit wurde angefertigt am Institut für Informatik der  
Technischen Universität Clausthal

Dekan der Fakultät:	Prof. Dr. D. Mayer
Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Ecker
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. B. Quatember
Mitberichterstatter:	Dr. habil. M. Reuter

Für  
Anna Maria  
Sophia Katharina  
und  
Johannes Romanus

Jeder Intellektuelle hat eine ganz spezielle Verantwortung:  
Er hat das Privileg und die Gelegenheit zu studieren. Dafür schuldet er seinem Mitmenschen, die Ergebnisse seines Studiums in der einfachsten und klarsten und bescheidensten Form darzustellen. Wer's nicht einfach und klar sagen kann, der soll schweigen und weiterarbeiten, bis er's klar sagen kann.

Karl Popper



## **Dank**

Diese Stelle ist all denjenigen gewidmet, die beim Erstellen dieser Arbeit mit ihrer Hilfe, Rat und Unterstützung beigetragen haben.

Die Grundlagen der vorliegenden Arbeit wurden während meiner Zeit als Doktorand am Institut für Informatik der Technischen Universität Clausthal gelegt. Wesentlichen Einfluß auf den Inhalt hat mein Aufenthalt als Hertha-Firnberg Stipendiat am Österreichischen Forschungszentrum Seibersdorf gehabt.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. Ecker, der diese Arbeit mit einem einzigartigen persönlichen Engagement betreute. Seine wohlwollende Förderung und sein großes Vertrauen hat wesentlich zum Gelingen meiner Promotion beigetragen.

Bei Herrn Prof. Dr. B. Quatember bedanke ich mich für sein reges Interesse an dem Thema, seinen wertvollen fachlichen Hinweisen und die freundliche Übernahme des Korreferates. Herrn Dr. habil. M. Reuter danke ich für seine bereitwillige Übernahme des Korreferates und für seine kritische Durchsicht der Dissertation.

Die fundierte Ausbildung durch Herrn Prof. Dr. E. Mühlenfeld und seine stete Diskussionsbereitschaft hat mir beim Erstellen dieser Arbeit sehr geholfen. Als Mentor während meiner Zeit als Hertha-Firnberg Stipendiat hat Prof. Dr. F. Breitenacker mit seiner fachlichen Kompetenz auf dem Gebiet der Modellierung und Simulation die Thematik dieser Arbeit wesentlich beeinflusst. Am Österreichischen Forschungszentrum Seibersdorf hat Dr. J. Krocza für ein stimulierendes und produktives Forschungsklima gesorgt.

Unter den Mitarbeitern am Institut für Informatik habe ich immer kritische Diskussionspartner und gute Freunde gefunden. Besonders möchte ich Prof. Dr. O. Kao und Prof. Dr. T. Bretschneider erwähnen. Im alltäglichen Institutsleben fand ich immer Unterstützung bei Frau E. Fischer und Frau C. Kammann.

Abschließend möchte ich mich für all den freundschaftlichen und familiären Beistand bedanken, den ich erhalten habe. Diese Arbeit wäre niemals ohne die unermüdliche Hilfe und die selbstlose Hintergrundarbeit von meinen Freunden Prof. Dr. A. Krings, Prof. Dr. D. Egolf, Dr. B. Geller und seiner Frau Karin entstanden. Danke. Ohne die liebevolle Unterstützung meiner Eltern Redigunde und Romanus Bracio könnte ich diese Zeilen nicht schreiben. Für seinen Rat und all seine aufmunternden Worte möchte ich meinem Onkel Herrn Dipl.-Ing. J. Sopora herzlich danken.

Meiner Frau Christine gebührt mein besonderer Dank. Sie hat mir mit ihrem endlosen Vertrauen die notwendige Kraft für diese Arbeit gegeben.



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER ATMUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Physiologie der Atmung	1
1.2	Anatomie des Atmungssystems	1
1.2.1	Atemwege	2
1.2.2	Lunge	3
1.2.3	Alveolen	5
1.2.4	Funktionelle respiratorische Einheiten	7
1.3	Atemmuskulatur	7
1.4	Atmung	8
1.4.1	Ventilation	8
1.4.2	Perfusion	11
<b>2</b>	<b>BIOCHEMISCHE BETRACHTUNG DER ATMUNG</b>	<b>13</b>
2.1	Atemgase	13
2.1.1	Sauerstoff	13
2.1.2	Kohlendioxid	14
2.2	Blut	14
2.3	Gaspartialdruck	15
2.3.1	Ideales Gasgesetz	15
2.3.2	Partialdrücke und Gasgemische	16
2.3.3	Gaskonzentrationen	17
2.3.4	Gelöste Gase	18
2.3.5	Temperatur und Feuchte bedingte Konzentrationsänderungen	19
2.3.6	Gaskonzentrationen in Abhängigkeit von der Höhe	21
2.3.7	Gasdiffusion über eine Grenzfläche	23
2.4	Gastransport im Blut	25
2.4.1	Blutplasma	25
2.4.2	Erythrozyten	26
<b>3</b>	<b>SIMULATION DER MENSCHLICHEN ATMUNG</b>	<b>35</b>
3.1	Überblick bestehender Modelle	35
3.1.1	Gray 35	
3.1.2	Grodins	37
3.1.3	Verzögerungszeiten der Blutströme	52

<b>3.2</b>	<b>Implementierung des Modells</b>	<b>54</b>
<b>4</b>	<b>DETEKTION VON KRANKHEITSBILDERN</b>	<b>57</b>
<b>4.1</b>	<b>Definition der Krankheiten</b>	<b>57</b>
4.1.1	Hypovolämie	57
4.1.2	Herzinsuffizienz	58
4.1.3	Hypervolämie	59
4.1.4	Störungen der Sauerstoffsättigung	59
<b>4.2</b>	<b>Klassifikation der Krankheitsbilder</b>	<b>60</b>
<b>4.3</b>	<b>Ableitung des Diagnoseverfahrens</b>	<b>63</b>
4.3.1	Definition von Risikostufen	63
4.3.2	Zustandsbasierte Diagnose	64
<b>4.4</b>	<b>Validierung des Simulationsmodells</b>	<b>66</b>
4.4.1	IMPROVE-Datenbank	66
4.4.2	Einbindung in das Diagnosesystem	71
4.4.3	Ergebnis der Validierung	82
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>AUSBLICK</b>	<b>85</b>
<b>A</b>	<b>SYMBOLVERZEICHNIS</b>	<b>87</b>
<b>B</b>	<b>ORIGINAL REFERENZEN FÜR DIE IMPROVE DATENBANK</b>	<b>89</b>
<b>C</b>	<b>TABELLEN</b>	<b>107</b>
<b>D</b>	<b>ABBILDUNGEN</b>	<b>108</b>
<b>E</b>	<b>GLOSSAR</b>	<b>110</b>
<b>F</b>	<b>LITERATURLISTE</b>	<b>113</b>
<b>G</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>131</b>



## **Einleitung**

Die Atmung gehört zu den Wechselwirkungen von Lebewesen, welche essentiell deren Lebenszyklus bestimmen. Die Wechselwirkungen können durch Analysen hinsichtlich ihrer räumlichen Abgrenzungen und ihrer zeitlichen Funktion näher betrachtet werden. Von struktureller Bedeutung für diese Prozesse sind dabei die Interaktionen zwischen Zellen, Gewebe, Organen, Organismus und Umwelt. Die zeitliche Komponente beschreibt hingegen den Lebenszyklus eines jeden Organismus, welcher von den Prozessen Ernährung, Wachstum, Entwicklung, Fortpflanzung und Sterben geprägt wird [TQ80].

Grundlegend für diese Vorgänge ist das harmonische Zusammenspiel von der Energiebereitstellung, dem Stofftransport sowie der Signalübertragung und der Regelung. Diese Eckpfeiler des Lebens ermöglichen es dem Organismus ein inneres, dynamisches Gleichgewicht aufrecht zu erhalten. Dieser als Homöostase bezeichnete Zustand hängt besonders von den unterschiedlichsten Umwelteinflüssen (zum Beispiel: Atemgas- oder Nahrungszusammensetzung) ab, die auf den Organismus einwirken.

Die Atmung (Respiration) ist für die Homöostase in doppelter Hinsicht wichtig: zum einen muß sie eine hinreichende Sauerstoffversorgung sicherstellen und zum anderen entsorgt der Organismus über die Atmung Kohlendioxid, welches bei Stoffwechselvorgängen erzeugt wird. Generell wird zwischen einer äußeren und einer inneren Atmung unterschieden: Das äußere Atmungssystem dient dem gasförmigen Austausch von Sauerstoff  $O_2$  und Kohlendioxid  $CO_2$  zwischen der Umgebungsluft und dem Blut. Als innere Atmung wird hingegen der stoffliche Transfer von Sauerstoff und Kohlendioxid zwischen dem Blut des großen Kreislaufes, welcher die einzelnen Körperregionen versorgt, und den jeweiligen Gewebekapillaren bezeichnet.

Die mathematische Analyse und Beschreibung des menschlichen Atmungssystems zum besseren Verständnis hat eine lange Tradition. Die erste Arbeit zu diesem Thema wurde 1946 von J. S. Gray veröffentlicht [Gra46]. Seine Untersuchung des Respirationssystems beschränkte sich allerdings auf eine statische Betrachtung. In den 50iger Jahren entwickelte dann F. S. Grodins ein erstes dynamisches Modell zur Simulation der Kohlendioxidregelung in Abhängigkeit der Gesamtventilation. Dieses Modell unterschied die zwei Kompartimente Lunge und Körper [Gro50]. Es wurde von Grodins weiterentwickelt und stellt in der 1965 veröffentlichten Form einen de facto Standard dar.

Die Bedeutung der Respiration wird im Umfeld einer Intensivstation besonders deutlich. Eine frühzeitige Diagnose von respiratorischen Störungen ist hier oftmals von lebensentscheidender Bedeutung. Diese Problematik resultierte in der Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit zu evaluieren, in wie weit ein Computer-

modell der menschlichen Atmung zur Diagnose eines Patientenzustandes eingesetzt werden kann. Als Anwendungsgebiet ist eine Optimierung der künstlichen Beatmung von Patienten auf Intensivstationen identifiziert worden. Im Rahmen eines Stipendiums am Österreichischen Forschungszentrum Seibersdorf hat sich die Aufgabenstellung in Richtung eines regelbasierten Simulationsmodells erweitert.

Im ersten Kapitel dieser Dissertation werden die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Atmung zusammengefaßt. Dabei werden wesentliche Standardwerte herausgearbeitet, welche zur Initialisierung und Kontrolle des Computermodelles benötigt werden. Das zweite Kapitel analysiert die Biochemie der Atmung. Ein Schwerpunkt liegt in der Betrachtung der unterschiedlichen Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin. Die Erkenntnisse der ersten beiden Kapitel werden in dem dritten Teil der Arbeit zur Erstellung eines Simulationsmodelles benutzt. Das vierte Kapitel ist der Herleitung und Implementation eines Diagnosemodules gewidmet. Dabei findet eine Konzentration auf Krankheitsbilder statt, welche auf eine Sauerstoffunterversorgung lebenswichtiger Organe zurückzuführen sind. Abschließend wird das implementierte Diagnosesystem in Kapitel 5 validiert.

# **1 Anatomie und Physiologie der Atmung**

In dem folgenden Kapitel wird der Aufbau (Anatomie) und die Funktionsweise (Physiologie) des Atmungssystems soweit dargestellt, wie es zum Verständnis für die Modellbildung, Simulation und Beurteilung der Respiration notwendig ist. Dabei wird eine funktionelle Unterscheidung in luftleitende Atmungsorgane (Nasenhöhle, Kehlkopf, Luftröhre, Bronchien, Bronchiolen, Bronchioli terminales) und gasaustauschende Atmungsorgane (Bronchioli respiratorii, Alveolen) herausgearbeitet, die sich in dem Simulationsmodell widerspiegeln wird.

## **1.1 Physiologie der Atmung**

Basierend auf den unterschiedlichen Transportmechanismen, die den Transfer des Sauerstoffes aus der Umgebungsluft zu den Zellen ermöglichen, können vier Phasen identifiziert werden [RS95]:

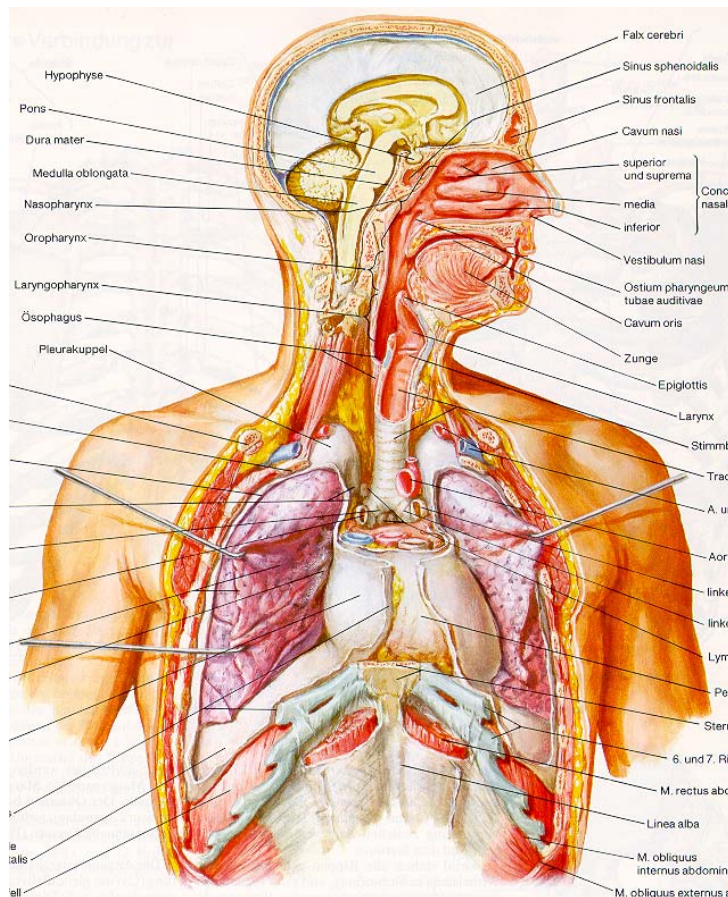
- konvektiver Transport zu den Alveolen (Lungenbläschen) durch Ventilation der Lunge
- Anreicherung des Kapillarblutes der Alveolen mit Sauerstoff durch Diffusion
- konvektiver Transport über den Blutkreislauf zu den Gewebekapillaren der Zellen
- Abgabe des im Blut der Gewebekapillaren gebundenen Sauerstoffes an die umgebenden Zellen mittels Diffusion.

Das Kohlendioxid wird mit denselben Transportmechanismen in umgekehrter Richtung abgeführt. Im Gegensatz zu den passiven Diffusionsvorgängen werden die konvektiven Prozesse von einem Organismus mittels der Atemmuskulatur und dem Herzen aktiv aufrechterhalten. Für die Effektivität des Gastransportes ist die Transportkapazität des Blutes von entscheidender Bedeutung, wohingegen die zu transportierende Menge an Sauerstoff beziehungsweise Kohlendioxid vom Gewebestoffwechsel (Metabolismus) abhängig ist.

## **1.2 Anatomie des Atmungssystems**

Wie in Abbildung 1 dargestellt, setzt sich das Atmungssystem strukturell aus

- den Atemwegen
- den Lungen
- den pulmonalen Blutgefäßen
- der Atemmuskulatur und
- dem Lungengewebe



**Abbildung 1: Atmungssystem [n. Net82]**

zusammen. Im Folgenden wird das Atmungssystem entsprechend den Aggregatzuständen, gasförmig und gebunden, von den Atemgasen Sauerstoff und Kohlendioxid, als ein aus zwei Kompartimenten aufgebautes System untergliedert. Diese Unterscheidung reflektiert das Vorkommen der Atemgase in der Atemluft und dem Blut.

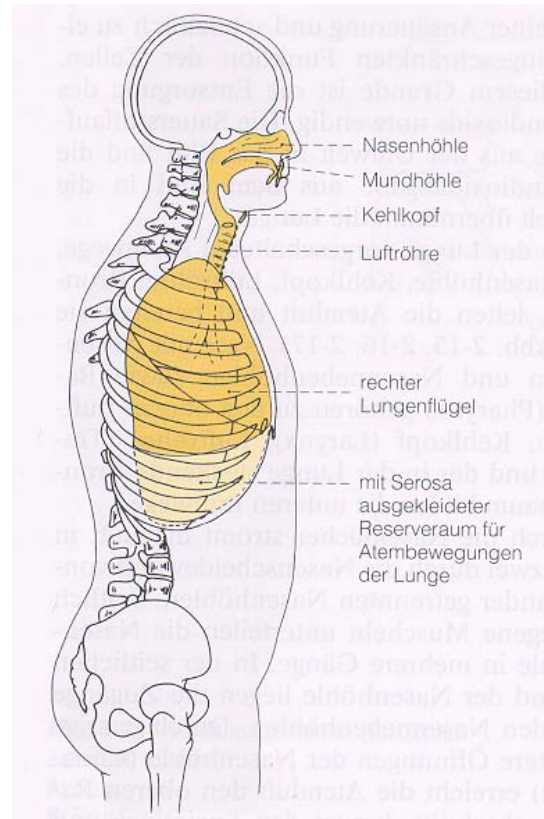
### 1.2.1 Atemwege

Die Atemluft passiert auf dem Weg zur Lunge als erstes die oberen Atemwege, die aus der Nase und dem Rachen gebildet werden (siehe Abbildung 2). Die Nasenhöhle ist mit einer Schleimhaut aus Epithelgewebe ausgekleidet, welche einerseits Schutz- und Stoffwechselfunktionen hat als auch eine Reinigung der Atemluft bewerkstelligt. Da die Atemluft beim Durchströmen der Nasenhöhle erwärmt und befeuchtet wird, muß dies bei der Berechnung der Atemluftzusammensetzung berücksichtigt werden (siehe Kapitel 2.3.5). Der anschließende Rachen (Pharynx) verbindet die Komponenten Nasenhöhle, Mundhöhle und Luft- beziehungsweise Speiseröhre strömungstechnisch.

Im Anschluß an die oberen Atemwege gelangt die Atemluft über den Kehlkopf (Larynx), die Luftröhre (Trachea) und einem verzweigten Röhrensystem, dem

Bronchialbaum, in die Lunge. Diese, der Lunge vorgelagerten Systeme, werden unter dem Begriff untere Atemwege zusammengefaßt. Der Kehlkopf dient im wesentlichen zur Stimmbildung, während die Luftröhre die Verbindung zwischen dem Kehlkopf und den Hauptbronchien herstellt. Wie die Nasenhöhle ist auch die Luftröhre mit einem Flimmerepithel ausgekleidet. Sie wird durch hufeisenförmige Knorpelspangen ständig offen gehalten und ist, da die einzelnen Knorpelspangen untereinander durch flexible Ringbänder verbunden sind, minimal in Längsrichtung dehnbar (ca. 2-5 cm).

Die Luftröhre gabelt sich an ihrem unteren Ende in einen linken und rechten Ast, den Hauptbronchien, welche den rechten und linken Lungenflügel versorgen. Aus jedem Bronchus entspringen weitere Äste, die den Bronchialbaum bilden. Insgesamt wird angenommen, daß der Bronchialbaum beim erwachsenen Menschen 23 Verzweigungen aufweist, die als Generationen bezeichnet werden. Als Bronchiolen werden die Zweige genannt, bei denen die Knorpelspangen als Stützelemente in den Wänden durch eine glatte Muskulatur ersetzt wurden.



**Abbildung 2: Atmungstrakt [ST96]**

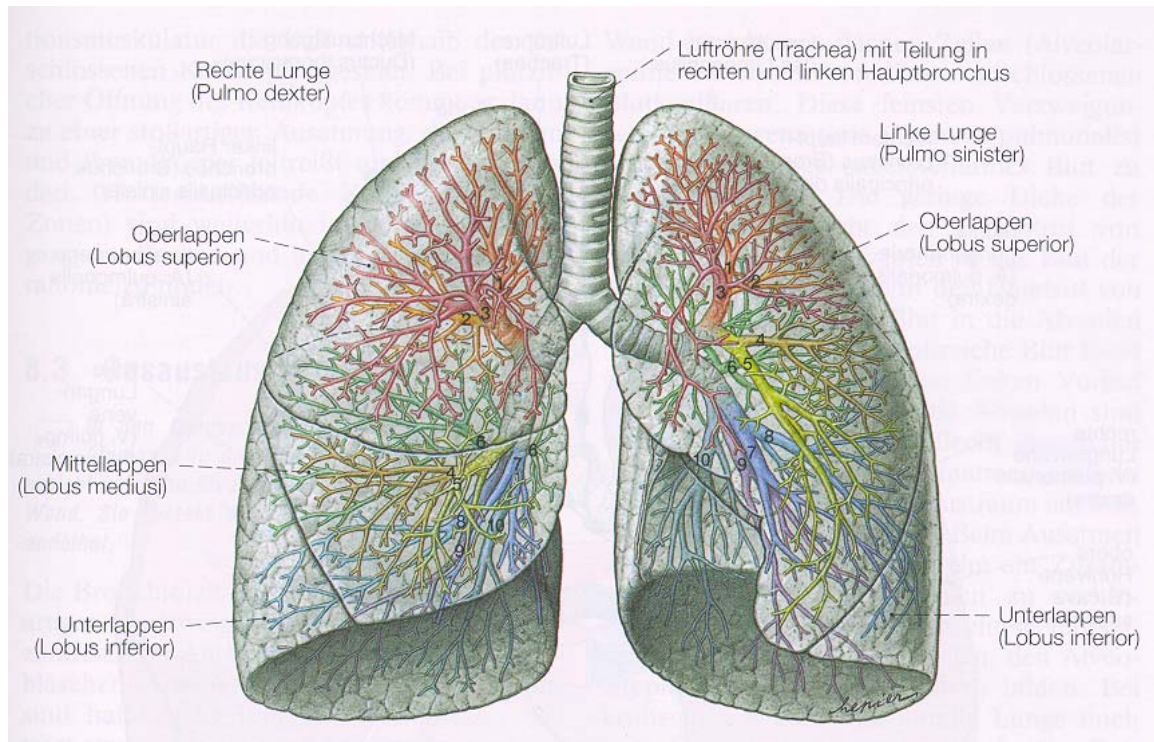
### 1.2.2 Lunge

Die Bronchiolen enden in sack- beziehungsweise gangartigen Aufzweigungen, deren Wände mit bläschenförmigen Ausbuchtungen (Alveolen) besetzt sind. Diese bilden das eigentliche Gewebe der Lunge, welche entsprechend den zwei Hauptbronchien aus zwei Lungenflügeln (Pulmo dexter und Pulmo sinister) aufgebaut ist (siehe Abbildung 3).

Strukturell werden die Lungenflügel in Lappen, Segmente, Läppchen und Azini aufgegliedert. Die beiden Lungenflügel sind von einer doppelwandigen Gewebeschicht (Pleura) umhüllt, welche aus dem Lungenfell (Pleura viscerali) und dem Rippenfell (Pleura parietalis) gebildet wird. Diese bilden einen flüssigkeitsgefüllten Zwischenraum, den Pleuraspalt, welcher die während der Inspiration beziehungsweise der Expiration auftretenden Zug- und Druckkräfte überragen kann.



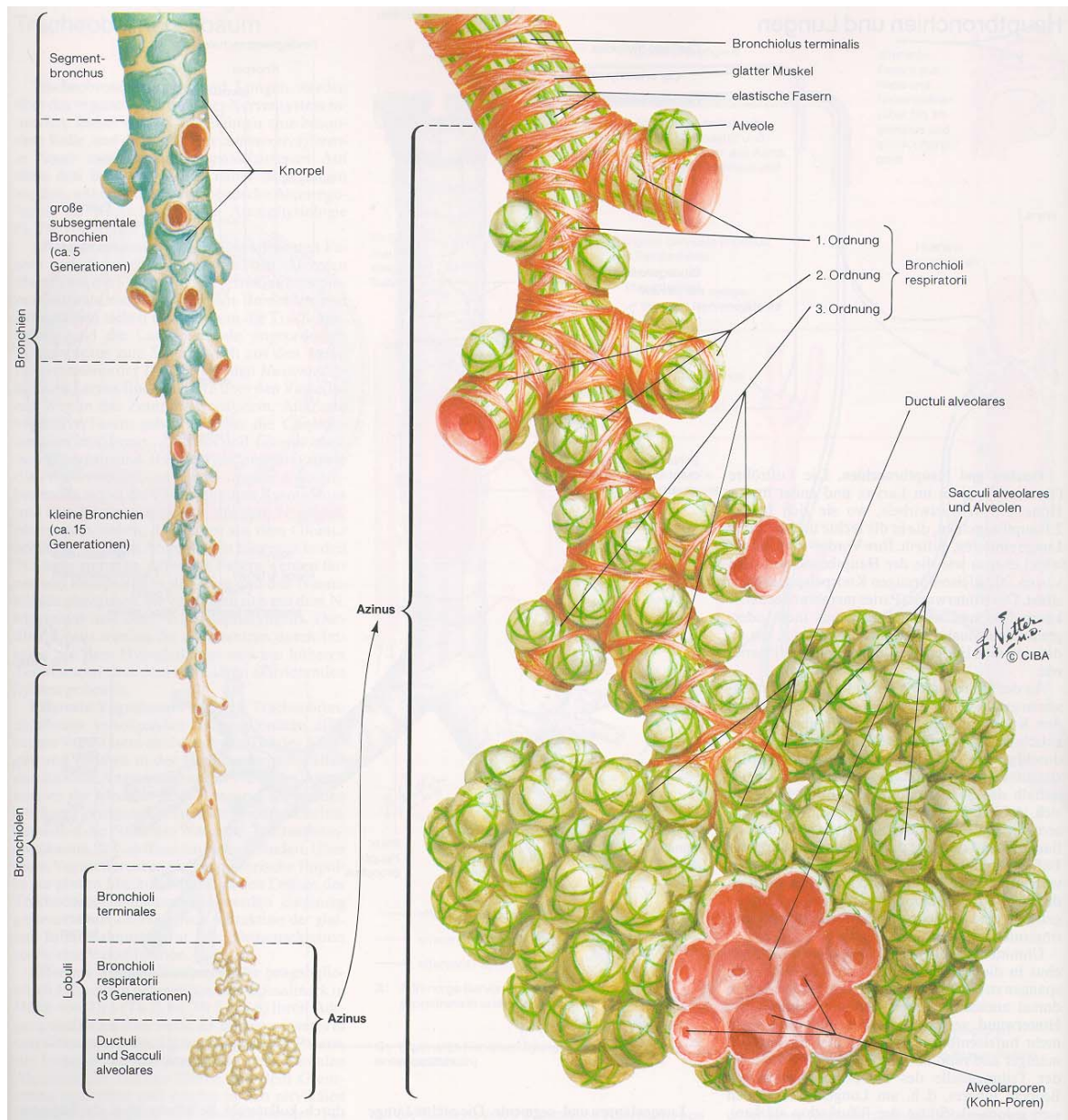
Die Strukturierung der beiden Lungenflügel in die einzelnen Lungenlappen erfolgt durch mehrere Spalten. Der rechte Lungenflügel ist aus dem Oberlappen (Lobus superior), Mittellappen (Lobus medius) und Unterlappen (Lobus inferior) aufgebaut. Diese können ungefähr 55 % des gesamten Gasvolumens der Lunge aufnehmen, während die restlichen 45 % Volumenanteile von dem linken Lungenflügel gebildet werden, der, um dem Herzen Platz zu lassen, nur aus einem Oberlappen (Lobus superior) und einem Unterlappen (Lobus inferior) besteht.



**Abbildung 3: Rechter und linker Lungenflügel [n. Net82]**

Jeder Lungenlappen wird durch Bindegewebe in Segmente unterteilt, wobei die rechte Lunge in 10 Segmente (3 im Oberlappen, 2 im Mittellappen und 5 im Unterlappen) und die linke in 9 (5 im Oberlappen und 4 im Unterlappen) strukturiert ist. Jedes Segment wird separat durch einen Segmentbronchus und seine Äste ventiliert und mittels eines Zweiges der Arteria pulmonalis durchblutet.

Ab der elften Generation werden die Elemente des Bronchialbaumes als Bronchiolen bezeichnet, welche mit den folgenden 3-4 Generationen die sogenannten Läppchen formen. Die Substrukturen der Lunge sind bis zur dreizehnten Generation dadurch gekennzeichnet, daß die primäre Aufgabe des Bronchialbaumes in der Bereitstellung eines Strömungsnetzwerkes für die Ventilation der Lunge liegt. Diese endet mit den Bronchioli terminales. Ein Gasaustausch mit dem Blut findet erst ab den Bronchioli respiratorii (14. Generation) statt, da diese erstmalig mit Lungenbläschen besetzt sind (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4: Bronchien und Alveolen [Net82]**

### 1.2.3 Alveolen

Die Alveolen haben den größten Anteil am Lungengewebe. Ihre Anzahl wird durchschnittlich mit 300 Millionen angegeben, kann aber je nach Lungengröße zwischen 200 und 600 Millionen variieren. Sie bilden sechskantige bis kugelförmige Volumina, die dem Lungengewebe ein schwammartiges Aussehen verleihen. Der Durchmesser der Alveolen variiert von 0,1 bis 0,2 mm im ausgeatmeten Zustand bis zu 0,3 bis 0,5 mm während der Einatmung. Sie bilden eine Oberfläche von 70 bis 170 m<sup>2</sup>. Die genannten Daten können in weitem Umfang variieren und sind unter anderem stark von Geschlecht, Körpergröße, Alter und Trainingszustand abhängig.

**Tabelle 1: Geometrie der Atemwege [nach Bro95]**

Name	Generation	Anzahl	Ø [mm]	Länge [mm]	Gesamtfläche [cm <sup>2</sup> ]
Luftröhre (Trachea)	0	1	18,0	120,0	2,5
Hauptbronchus	1	2	12,0	47,6	2,3
linker & rechter Stammbronchus (B. Principalis dexter et sinister)	2	4	8,0	19,0	2,1
Lappenbronchien (B. Lobares)	3	8	6,0	7,6	2,0
Segmentbronchien (B. Segmentales)	4	16	4,0	12,7	2,4
Kleine Bronchien	5-10	1 024	1,3	4,6	13,4
Bronchiolen (Bronchioli)	11-13	8 192	0,8	2,7	44,5
Bronchioli terminales	14-15	32 768	0,7	2,0	113,0
Bronchioli respiratorii	16-18	262 144	0,5	1,2	534,0
	19-22	4 194 304	0,4	0,8	5 880,0
Alveolarsäcke (Sacculi alveolares)	23	8 388 608	0,4	0,6	11 800,0
Lungenbläschen (Alveoli)	24	300 000 000	0,2	-	1 400 000,0

Die Lungenbläschen sind durch eine circa 1 µm starke Zellwände voneinander separiert. Diese Zellschicht ist von feinsten Blutkapillaren durchdrungen, die von der Lungenarterie mit sauerstoffarmen Blut versorgt werden. Somit trennen die Alveolarwände den Blutkreislauf von der Atemluft. Durch Diffusion gelangt der Sauerstoff aus dem Inneren der Alveolen in das Blut, beziehungsweise Kohlendioxid aus dem Blut in die Atemluft. Das sauerstoffreiche Blut wird in der Lungenvene gesammelt und zum linken Herzvorhof geleitet von wo es in den Körper gepumpt wird.

In Tabelle 1 sind die geometrischen Größen der Atemwegskomponenten zusammengefaßt.



#### **1.2.4 Funktionelle respiratorische Einheiten**

Die Atemwege, über die der Sauerstoff zu den Alveolen gelangt, lassen sich somit bezüglich der Diffusionsfähigkeit in drei funktionelle Zonen einteilen:

- Leitungszone
- Übergangszone
- Respirationszone.

Unter die Leitungszone fallen die Luftröhre, die Hauptbronchien, welche in den Bronchialbaum verzweigen, und die Terminalbronchiolen (16. Ebene des Bronchialbaumes). Die Übergangszone beinhaltet die Bronchioli respiratorii (17. bis 19. Ebene des Bronchialbaumes), welche an ihren Wänden bereits erste Alveolen besitzen. Ab der 20. Ebene des Bronchialbaumes beginnt die Respirationszone, welche aus Alveolargängen besteht, die dicht mit Alveolen besetzt sind.

In der Leitungszone wird die Luftbewegung durch Ventilation erzeugt, welche ab der Übergangszone auf Grund der starken Zunahme des Gesamtquerschnittes unmöglich wird. In der Übergangs- und Respirationszone erfolgt der Transport der Luft durch Diffusion. Die Atemwege unterstützen die Atmung aktiv, indem die glatte Bronchialmuskulatur während der Inspiration erschlafft und die Bronchien erweitert. In der Expirationsphase werden die Bronchien durch eine Anspannung der Muskeln verengt.

#### **1.3 Atemmuskulatur**

Um den für die Atmung notwendigen Luftstrom von der Nase beziehungsweise dem Mund bis in die respiratorii Bronchioli zu erzeugen, müssen elastische Widerstände des Lungengewebes und des Torsos (Compliance) sowie Strömungswiderstände (Resistance) in den Atemwegen überwunden werden. Bei normaler Atmung muß dazu während der Inspirationphase aktiv Arbeit aufgebracht werden. Wird die Atemmuskulatur beispielsweise durch Anästhetika deaktiviert, muß ein Beatmungsgerät diese Funktion übernehmen. Die Arbeit wird von der Atemmuskulatur geleistet, wobei die folgenden drei Muskelgruppen unterschieden werden:

- Zwerchfell
- Rippenmuskulatur und
- Atemhilfsmuskulatur.

Der wichtigste Atemmuskel ist das Zwerchfell. Es ist eine 3-5 mm dünne Muskelplatte, die den Brustraum (Thorax) von der Bauchhöhle trennt. Im entspannten Zustand ragt das Zwerchfell kuppelförmig in den Brustraum hinein und reduziert

somit das Lungenvolumen. Während der Inspiration wird das Zwerchfell kontrahiert. Die Kontraktion führt zu einer Abflachung des Zwerchfelles und resultiert aufgrund der Kopplung über den Pleuraspalt, in einer Ausdehnung des Brusttraumes. Diese Bauchatmung hat mit circa 60-70 % den größten Volumenanteil bei der Ruheatmung.

Da die Rippenmuskulatur sowohl die Inspiration als auch die Expiration aktiv unterstützt, werden zwei Muskeltypen unterschieden: die äußere Rippenmuskulatur hebt die Rippen bei der Einatmung an, und die innere Rippenmuskulatur kann die Ausatmung durch Zug der Rippen nach unten aktiv forcieren.

Die Atemhilfsmuskulatur umfaßt Muskeln entlang der Wirbelsäule sowie am Schultergürtel und Kopf. Diese Muskelgruppen werden nur bei extrem gesteigerter Atmung, zum Beispiel bei starker körperlicher Anstrengung, zur Unterstützung der Atmung innerviert.

## **1.4 Atmung**

Die Effizienz der Atmung wird im wesentlichen durch drei Prozesse bestimmt:

- Belüftung der Alveolen
- Diffusion der Atemgase und
- Blutversorgung der Lunge.

Die Ventilation ist für die Aufrechterhaltung der für die Diffusion notwendigen Partialdruckdifferenzen von Sauerstoff und Kohlendioxid in den Alveolen zuständig. Basierend auf der Stoffwechselaktivität des Körpers sorgt die Perfusion für einen ausreichenden Transport von den Atemgasen zwischen der Lunge und dem Körpergewebe. Die Koppelung dieser Prozesse wird durch den pulmonalen Gasaustausch bewerkstelligt, bei dem Sauerstoff aus den Alveolen in das Lungenkapillarblut und Kohlendioxid aus diesem in die Alveolen diffundiert [RS95].

### **1.4.1 Ventilation**

Aus medizinischer Sicht setzt sich das ventilatorische Gasvolumen aus zwei Anteilen zusammen: einem statischen Lungenvolumen und einem dynamischen Atemvolumen, welches periodisch mit der Atemfrequenz  $f$  ein-, beziehungsweise ausgeatmet wird. Diese Volumina werden aus Teilvolumina gebildet, die je nach Atemaktivität einen unterschiedlichen Anteil an dem Gesamtvolumen haben. Im folgenden wird ein Volumen, das aus mehreren Teilvolumina zusammengesetzt ist, als Kapazität bezeichnet.

#### 1.4.1.1 Lungenvolumina

Das während eines Atemzuges inhalierte Gasvolumen wird als Atemzugvolumen  $AZV$  oder Tidalvolumen  $V_T$  bezeichnet. Bei einem Erwachsenen beträgt das Atemzugvolumen circa 500 ml pro Atemzug oder 7 ml pro kg Körpergewicht. Bei einem gesteigerten Sauerstoffbedarf können zusätzlich zum  $AZV$  circa 3 l mehr Atemluft inspiriert werden. Dieses Volumen wird inspiratorisches Reservevolumen  $IRV$  genannt. Komplementär existiert ein expiratorisches Reservevolumen  $ERV$  in der Größenordnung von 1 l [IZ97].

Um den Einfluß der individuellen Schwankungsbreite des Atemzugvolumens zu minimieren, wird das pro Minute ausgetauschte Volumen als Atemzeitvolumen  $\dot{V}_E$  eingeführt und als Produkt von Atemzugvolumen  $V_T$  und Atemfrequenz  $f$  definiert:

$$\dot{V}_E = V_T \cdot f \quad (1.1)$$

mit:  $\dot{V}_E$  Atemzeitvolumen [ $\text{l min}^{-1}$ ]  
 $V_T$  Atemzugvolumen [l]  
 $f$  Atemfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ].

Wird das Atemzugvolumen erfaßt, kann das Atemzeitvolumen auch durch Integration ermittelt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wird das Atemzeitvolumen als eine gegebene Größe eingesetzt.

Die Summe aus Atemzugvolumen, expiratorischem und inspiratorischem Reservevolumen wird als Vitalkapazität  $VC$  bezeichnet und representiert das maximale inspiratorische Atemzugvolumen. Als Totalkapazität  $TLC$  wird das Lungenvolumen genannt, das sich im Anschluß an eine maximale Inspiration in der Lunge befindet. Die Totalkapazität setzt sich aus der dynamischen Vitalkapazität und dem statischen Residualvolumen zusammen.

Die funktionelle Residualkapazität  $FRC$  beträgt bei einem Erwachsenen etwa 3 l und ist vergleichsweise groß gegenüber dem Atemzugvolumen, welches ungefähr 0.5 l beträgt. Um starken Schwankungen der alveolären und arteriellen Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid im Verlauf des Atemzyklus vorzubeugen, wird bei einem Atemzug nur 10 % bis 12 % der Alveolarluft der Lunge ausgetauscht. Das nach einer maximalen Ausatmung in der Lunge befindliche Restvolumen wird Residualvolumen  $RV$  genannt. Es dient als temporärer Gaspuffer, um eine kontinuierliche Diffusion zu ermöglichen. Neben dieser Pufferung verhindert die in der Lunge verbleibende Luft, daß die Alveolen während der Expiration kollabieren.

Bei einer normalen Atmung gibt die Inspirationskapazität  $IK$  das maximale Volumen an, welches nach einer Expiration eingeatmet werden kann. Das nach einer

normalen Expiration in der Lunge befindliche Volumen wird funktionelle Residualkapazität *FRC* genannt.

Problematisch für die Berücksichtigung der unterschiedlichen Volumina im Rahmen einer Simulation ist, daß sie starken individuellen Schwankungen unterliegen. Als Einflußgrößen werden unter anderem die folgenden Faktoren genannt: Körpergröße, Körpergewicht, Geschlecht, Alter, Körperlage, Lufttemperatur, Atmosphärendruck sowie Trainingszustand eines Patienten. Unabhängig von Körpergröße und Geschlecht ist das Verhältnis der Vitalkapazität und des Reservevolumens. Im Durchschnitt sind die Lungenvolumina für Frauen 20-25 % geringer als bei Männern.

#### 1.4.1.2 Toträume

Das Lungenvolumen, in dem keine Diffusion stattfindet, wird Totraum genannt und in einen anatomischen und einen funktionellen Totraum unterteilt. Der anatomische Totraum wird aus den leitenden Atemwegen gebildet, in denen kein Gasaustausch stattfindet (Nasenhöhle, Rachen, Luftröhre, Bronchien und Bronchiolen). Sein Volumen in ml wird in der Regel dem doppelten Körpergewicht in kg gleichgesetzt (ca. 150-200 ml). Der funktionelle Totraum hingegen ist dadurch definiert, daß die Atemwege mit Alveolen besetzt sind, aber keine Diffusion stattfindet, da sie nicht durchblutet aber belüftet werden. Der anatomische Totraum wird unter normalen Umständen dem funktionellen gleichgesetzt. Im Falle einer diffusionsbedingten Lungenfunktionsstörung vergrößert sich somit das Volumen des funktionellen Totraums. Bezogen auf die Gesamtventilation macht die Totraumventilation circa 30 % aus.

#### 1.4.1.3 Alveoläre Ventilation

Für die Respiration ist der kontinuierliche Austausch der Atemgase in den Alveolen kritisch. Das Volumen dieser alveolären Ventilation ist gleich dem Atemzugvolumen abzüglich dem Totraumvolumen. Entsprechend dem Atemzeitvolumen wird eine alveoläre Minutenventilation  $AMV_{alv}$  definiert:

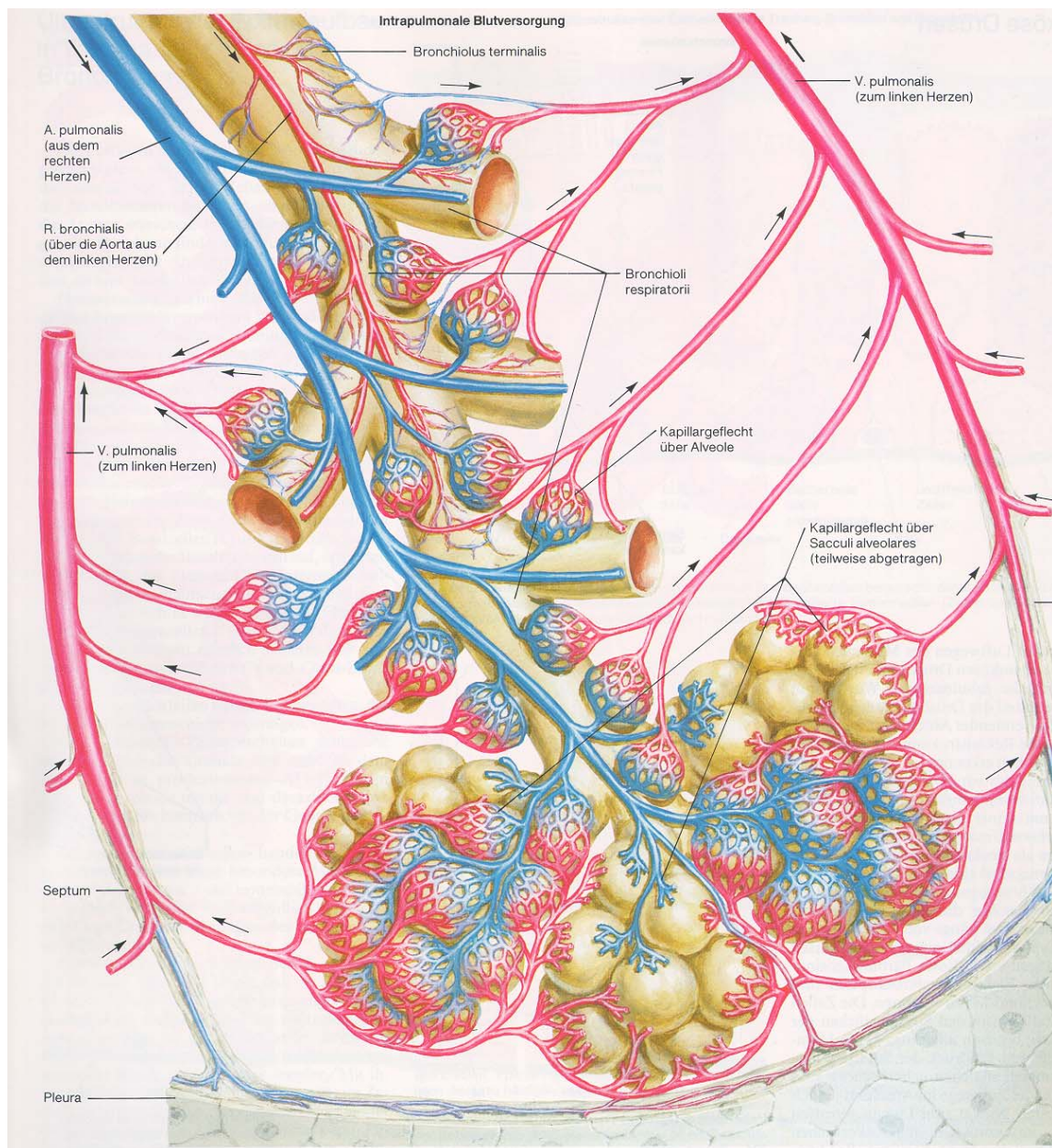
$$AMV_{alv} = f \cdot (V_T - V_D) \quad (1.2)$$

mit:  $AMV_{alv}$       alveoläre Minutenventilation [ $\text{l min}^{-1}$ ]  
       $V_T$           Tidalvolumen [l]  
       $V_D$           Totraumvolumen [l].

Für den Fall, daß das Atemzugvolumen gleich oder geringer als das Totraumvolumen ist, kann die alveoläre Ventilation trotz einer hohen Atemfrequenz abnehmen. Andererseits kann der Einfluß des Totraumvolumens bei einem hohen AZV vernachlässigt werden.

### 1.4.2 Perfusion

Neben der Ventilation ist die Lungenperfusion für eine intakte Respiration von essentieller Bedeutung. Unter Perfusion wird die Durchströmung von Körpergewebe mit Blut verstanden. Im Falle der Lunge wird die Perfusion zur Erfüllung von zwei verschiedenen Funktionen benötigt: zum einen dem Austausch von den Atemgasen mittels Diffusion und zum anderen die Versorgung des Lungengewebes mit Sauerstoff und die Entsorgung von Kohlendioxid. Entsprechend dieser Zweiteilung wird ein kleiner, auch Lungenkreislauf genannt, und ein großer Kreislauf unterschieden.



**Abbildung 5: Alveolare Blutversorgung [n. Net82]**

Das sauerstoffarme Blut wird in den Venen gesammelt und mittels der rechten Herzkammer (Ventrikel) in den Lungenkreislauf gedrückt. Die vom rechten Ventrikel ausgehende Arteria pulmonalis teilt sich entsprechend dem Bronchialbaum auf, um letztendlich als Alveolarkapillare im interalveolaren Gewebe ein großflächiges, engmaschiges Gefäßnetz aufzuspannen (siehe Abbildung 5). Nach dem Gasaustausch gelangt das sauerstoffreiche Blut über Venolen in die Lungenvenen und wird von der linken Herzkammer in den großen Blutkreislauf gepumpt.

Die Alveolarkapillare fassen normalerweise ein Blutvolumen von circa 100 ml, welches bei gesteigertem Sauerstoffbedarf auf circa 150-200 ml ansteigen kann. Insgesamt wird die Blutmenge im kleinen Kreislauf auf 450 ml geschätzt. Der Blutvolumenstrom pro Minute  $\dot{Q}$  wird mit  $5-6 \text{ l min}^{-1}$  in Ruhelage angegeben [US93]. Seine Variation hängt im wesentlichen von den arteriellen Blutgaskonzentrationen von Sauerstoff und Kohlendioxid ab. Diese wird in Kapitel 3.1.2.5 zusammengefaßt. Die Perfusion selbst ist aufgrund ihrer Komplexität ein eigenständiges Forschungsgebiet. Eine Erweiterung des in dieser Arbeit implementierten Systems kann durch die Integration von entsprechenden Simulationsmodellen für die Durchblutung erfolgen.

## 2 Biochemische Betrachtung der Atmung

Die folgende Diskussion biochemischer Vorgänge der Atmung konzentriert sich auf die Atemgase Sauerstoff und Kohlendioxid und deren Transportmedium Blut. Neben den Atemgasen wird bei dem Simulationsmodell zusätzlich Stickstoff als häufigstes Gas in der Luft berücksichtigt.

### 2.1 Atemgase

Unter normalen Bedingungen entspricht die Zusammensetzung der Atemluft der der Atmosphäre. Die Hauptbestandteile der Atmosphäre sind Stickstoff 78 Vol.-% und Sauerstoff 21 Vol.-%. Das im Zusammenhang mit der Respiration wichtige Kohlendioxid hat lediglich einen Anteil von 0,032 Vol.-%. Bei gesunden Menschen sind die Volumenanteile der einzelnen Gase (Fraktionen) in der Atemluft nicht relevant für den alveolaren Gasaustausch, da das alveolare Gasgemisch normalerweise eine relativ konstante Zusammensetzung hat und somit auch die Partialdruckunterschiede zwischen dem venösen Blut und dem alveolaren Gasgemisch als treibende Kräfte für die Diffusion konstant sind. Lediglich unter besonderen Bedingungen wie bei einem Aufenthalt in Bergen spielt die Atemgaskonzentration eine entscheidende Rolle. Tabelle 2 faßt die im folgenden benötigten Eigenschaften der Atemgase zusammen.

**Tabelle 2: Grunddaten von Gasen in der Luft**

Gas	Molekularmasse	Gaskonstante	Volumenanteil in der Luft
	[kg mol <sup>-1</sup> ]	[N mmol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	[%]
Luft	29,0	286,7	100,00
Stickstoff	28,0	296,9	78,09
Sauerstoff	32,0	259,8	20,95
Kohlendioxid	44,0	189,0	0,03
Ammonium	17,0	489,1	0,00
Helium	4,0	2078,6	0,00
Kohlenmonoxid	28,0	296,9	0,00
Wasserstoff	2,0	4157,2	0,00

#### 2.1.1 Sauerstoff

Im menschlichen Körper kommt Sauerstoff in drei verschiedenen Konzentrationen vor:

- gasförmig in dem inspiratorischen Gasgemisch und der Alveolarluft,

- physikalisch gelöst im Blutplasma und
- chemisch an Hämoglobin beziehungsweise Myoglobin gebunden.

Das Gesamtvolumen an Sauerstoff in einem Erwachsenen beträgt circa 1,5 l entsprechend 68 mmol, wobei, wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, der größte Anteil an Hämoglobin gebunden ist. In Ruhe wird circa  $0,25 \dots 0,30 \text{ l min}^{-1}$  Sauerstoff eingeatmet, dieses entspricht  $1/6$  der Reserven. Bei körperlicher Arbeit kann der Sauerstoffverbrauch auf über  $1,5 \text{ l min}^{-1}$  ansteigen. Diese Werte werden bei der Initialisierung der Simulation verwendet. Der besonderen Bedeutung der Hämoglobinbindung wird in Kapitel 2.4.2.1 Rechnung getragen.

Da der Organismus eine wesentlich höhere Speicherreserve für  $\text{CO}_2$  hat, reagiert er auf einen Anstieg des Kohlendioxidgehaltes weniger sensibel als auf eine entsprechende Unterversorgung mit Sauerstoff. Eine Änderung der  $\text{CO}_2$ -Konzentration wirkt sich allerdings direkt auf den pH-Wert des Blutes aus. Eine Korrektur findet mittels der Pufferwirkung des Blutes statt und wird in Kapitel 2.4.2.2 dargestellt. Zur Kontrolle der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen werden die in Tabelle 3 aufgeführten Werte herangezogen.

### 2.1.2 Kohlendioxid

Das im wesentlichen im Blut und im Gewebe gespeicherte Kohlendioxid beträgt circa  $6,2 \text{ l} = 279 \text{ mmol}$  bei einem Erwachsenen in Ruhe. Da auf Grund der biochemischen Volumenbilanz mehr Sauerstoff gebunden wird als Kohlendioxid gebildet wird, ist das expirierte  $\text{CO}_2$  Volumen,  $0,2 \dots 0,25 \text{ l min}^{-1}$ , kleiner als das inspirierte  $\text{O}_2$  Volumen. Das Verhältnis von expiriertem  $\text{CO}_2$  Volumen  $\dot{V}_{\text{CO}_2}$  zum inspiriertem  $\text{O}_2$  Volumen  $\dot{V}_{\text{O}_2}$  wird Respiratorischer Quotient  $RQ$  genannt [ST96] und variiert bei Ruheatmung zwischen  $0,66 \dots 0,82 \dots 1$ :

$$RQ = \frac{\dot{V}_{\text{CO}_2}}{\dot{V}_{\text{O}_2}} = \frac{0,2}{0,3} \dots \frac{0,23}{0,28} \dots \frac{0,25}{0,25} = 0,66 \dots 0,82 \dots 1 \quad (2.1)$$

mit  $RQ$  Respiratorischer Quotient [-]  
 $\dot{V}_{\text{CO}_2}$  ausgeatmetes  $\text{CO}_2$  Gasvolumen [ $\text{l min}^{-1}$ ]  
 $\dot{V}_{\text{O}_2}$  eingeatmetes  $\text{O}_2$  Gasvolumen [ $\text{l min}^{-1}$ ].

## 2.2 Blut

Bei der Untersuchung des Atmungssystems ist die Löslichkeit und die Diffusionsfähigkeit der betrachteten Gase von besonderer Bedeutung. Um diese Kenngrößen bei der Simulation zu berücksichtigen, werden ausgehend von dem Begriff des Gaspartialdrucks Gleichungen für die Änderung der betrachteten Gaswerte



bei unterschiedlichen Umweltbedingungen, wie Druck, Temperatur oder Feuchte, abgeleitet.

**Tabelle 3: Standardwerte für Sauerstoff und Kohlendioxid im menschlichen Körper [n. TQ80a]**

Kompartiment	Sauerstoff			Kohlendioxid		
	$\dot{V}_{O_2}$ [l min <sup>-1</sup> ]	$V_{O_2}$ [l]	$P_{O_2}$ [mmHg]	$\dot{V}_{CO_2}$ [l min <sup>-1</sup> ]	$V_{CO_2}$ [l]	$P_{CO_2}$ [mmHg]
Atmosphäre	0.25		150	0.20		0.3
Lunge						
Atemwege		0.03			0.02	
Alveolen		0.30	100		0.17	40
Blut		0.80			2.70	
arterielles			90 – 100			40
kapilläres						
venöses			35 – 40			45
Gewebe		0.30			3.30	
extrazellulär			40			45
intrazellulär						
mitochondrial			< 5			> 45
Total	0.25	1.53		0.20	6.19	

## 2.3 Gaspartialdruck

### 2.3.1 Ideales Gasgesetz

Für die im Rahmen der Atmung betrachteten Gase gilt das ideale Gasgesetz. Mittels des idealen Gasgesetzes lässt sich der Druck  $P$  berechnen, den ein Gas mit  $n$  Gasmolekülen in einem Behälter mit dem Volumen  $V$  auf dessen Wände bei einer Temperatur  $T$  ausübt [Tip94]:

$$P \cdot V = n \cdot R \cdot T \quad (2.2)$$

mit  $P$  Druck [Pa]  
 $V$  Gasvolumen [l]  
 $n$  Anzahl der Gasmoleküle [mol]  
 $R$  Gaskonstante  $R = 8.31451 \text{ [J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}]$   
 $T$  absolute Temperatur [K].

Es hat Gültigkeit

- solange die intermolekularen Wechselwirkungen gering sind
- bis maximal dem Atmosphärendruck
- für Gasgemische wie zum Beispiel Luft
- für jedes Gas eines Gemisches individuell.

Unter zur Hilfenahme der Avogadro-Konstante, die die Anzahl der Atome in einem Gramm Wasserstoff angibt, kann das ideale Gasgesetz so umgeformt werden, daß es das Molekulargewicht des Elementes oder der Verbindung an Stelle der Anzahl der Gasmoleküle berücksichtigt:

$$P \cdot V = \frac{n}{N_A} \cdot N_A \cdot R \cdot T = m \cdot R \cdot T \quad (2.3)$$

mit:  $N_A$  Avogadro-Konstante  $N_A = 6.022045 \cdot 10^{23} [\text{mol}^{-1}]$   
 $m$  Mole.

### 2.3.2 Partialdrücke und Gasgemische

Bei einer Anwendg des idealen Gasgesetzes auf Fraktionen einzelner Gase in einem Gasgemisch, wie zum Beispiel in dem Alveolarraum, ist zu berücksichtigen, daß für das Volumen des zu berechnenden Gases das des Gasgemisches einzusetzen ist. Es ergibt sich für ein Teilgas bei gleicher Temperatur ein geringerer Druck, welcher Partialdruck genannt wird.

Da der von einem Gas erzeugte Druck nicht gasspezifisch ist, sondern von der Anzahl der Gasmoleküle abhängt, gilt für Gasgemische, wie zum Beispiel für das Atemgas, daß der absolute Druck durch die Summe der Teildrücke (Partialdrücke) der einzelnen Gase angegeben werden kann (Daltonschen Gesetz):

$$P = \sum_{i=1}^N P_i = \frac{R \cdot T}{V} \cdot \sum_{i=1}^N n_i \quad (2.4)$$

mit  $P$  Druck [Pa]  
 $N$  Anzahl der Gasfraktionen  
 $P_i$  Partialdruck der i-ten Gasfraktion [Pa]  
 $R$  Gaskonstante  $R = 8.31451 [\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}]$   
 $T$  absolute Temperatur des Gasgemisches [K]  
 $V$  Volumen des gesamten Gasgemisches [l]  
 $n_i$  Anzahl der Gasmoleküle des i-ten Gases.

Nach Division des idealen Gasgesetzes für ein Teilgas durch den entsprechenden Term für das Gemisch

$$\frac{P_i \cdot V}{P \cdot V} = \frac{n_i \cdot R_i \cdot T}{n \cdot R \cdot T} \quad (2.5)$$

mit  $R_i$  Gaskonstante des Gases  $i$  [ $\text{N m mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ ]

und anschließender Kürzung

$$\frac{P_i}{P} = \frac{n_i \cdot R_i}{n \cdot R} \quad (2.6)$$

folgt, daß der Partialdruck eines Gases ermittelt werden kann, wenn der Gesamtdruck des Gemisches, der molare Anteil und das Verhältnis der Gaskonstanten bekannt ist. Für den Gesamtdruck wird in der Regel ein Standarddruck von  $1 \text{ atm} = 101.325 \text{ kPa}$  eingesetzt. Nach Avogadro gilt ferner, daß unterschiedliche Gase bei gleicher Temperatur und Druck dieselbe Anzahl an Molekülen  $n$  aufweisen:

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{n \cdot R_1}{n \cdot R_2} = \frac{R_1}{R_2}. \quad (2.7)$$

Somit folgt für Gleichung (2.6), daß das Verhältnis des Partialdruckes  $P_i$  eines Gases zum Gesamtdruck  $P$  des Gasgemisches gleich dem Verhältnis des individuellen Gasvolumens  $V_i$  zum Gesamtvolumen ist.

$$\frac{P_i}{P} = \frac{V_i}{V}. \quad (2.8)$$

### 2.3.3 Gaskonzentrationen

Für die folgenden Betrachtungen des Gasaustausches zwischen Alveolarraum und Blut wird der Zusammenhang zwischen dem Partialdruck und der Konzentration eines Gases benötigt. Die Konzentration  $C$  wird durch die Anzahl der Gasmoleküle  $n$  pro Volumen  $V$  angegeben:

$$C_i = \frac{n_i}{V} \quad (2.9)$$

mit:  $C_i$  Konzentration des  $i$ -ten Teilgases [ $\text{l}^{-1}$ ].

Der Partialdruck eines Gases kann somit unter Zuhilfenahme von Formel (2.2) als lineare Funktion der Konzentration und der Temperatur oder des Gesamtdruckes  $P$  angegeben werden:

$$P_i = C_i \cdot R \cdot T = C_i \cdot P. \quad (2.10)$$

Im Fall der normalen Atmung entspricht der Gesamtdruck  $P$  dem barometrischen Druck  $B$ , welcher standardgemäß mit  $760 \text{ mmHg}$  angenommen wird. Da die

Atemluft auf dem Weg in die Lunge mit Wasserdampf gesättigt wird, muß der Wasserdampfpartialdruck bei Körpertemperatur ( $P_{H_2O}(\vartheta = 37^\circ C) = 47 \text{ mmHg}$ ) vom Gesamtdruck subtrahiert werden. Somit ergibt sich für den Partialdruck eines Gases unter Berücksichtigung der Wasserdampfsättigung der folgende Ausdruck:

$$P_i = C_i \cdot (P - P_{H_2O}(\vartheta)) = C_i \cdot 713 \quad (2.11)$$

mit:  $P_{H_2O}$  Partialdruck von Wasser [Pa]  
 $\vartheta$  Körpertemperatur [ $^\circ C$ ].

Für den maximalen, physiologischen Bereich der Körperkerntemperatur von  $\vartheta = 26 \dots 43^\circ C$  [ST96] kann der Partialdruck somit um 65 % variieren.

### 2.3.4 Gelöste Gase

Für die Effizienz des Atemgastransportes im Blut ist deren Löslichkeit ausschlaggebend. Eine Betrachtung der Konzentrationsverhältnisse von Prozessen, bei denen Gase mit Flüssigkeiten in Kontakt stehen, führt zu zwei unterschiedlichen Ansätzen: einen linearen für sogenannte einfache Lösungen und einen nicht-linearen Ansatz für Lösungen, die Gase sowohl physikalisch als auch chemisch absorbieren. Der nicht-lineare Ansatz wird später bei der Untersuchung der Sauerstoff-Bindungskurve diskutiert.

Die stationäre Konzentration  $C$  eines Gases  $i$  in einer Flüssigkeit hängt für einfache Lösungen linear von der Löslichkeit  $\sigma$  und dem Partialdruck  $P$  des Gases ab. Somit läßt sich das Verhältnis von Gaskonzentration zu dem Partialdruck wie folgt berechnen:

$$C_i = \sigma_i \cdot P_i \Leftrightarrow P_i = \frac{C_i}{\sigma_i} \quad (2.12)$$

mit:  $\sigma_i$  Löslichkeit des Gases  $i$  [ $\text{mol mmHg}^{-1}$ ]  
 $P_i$  Partialdruck des Gases  $i$  [mmHg].

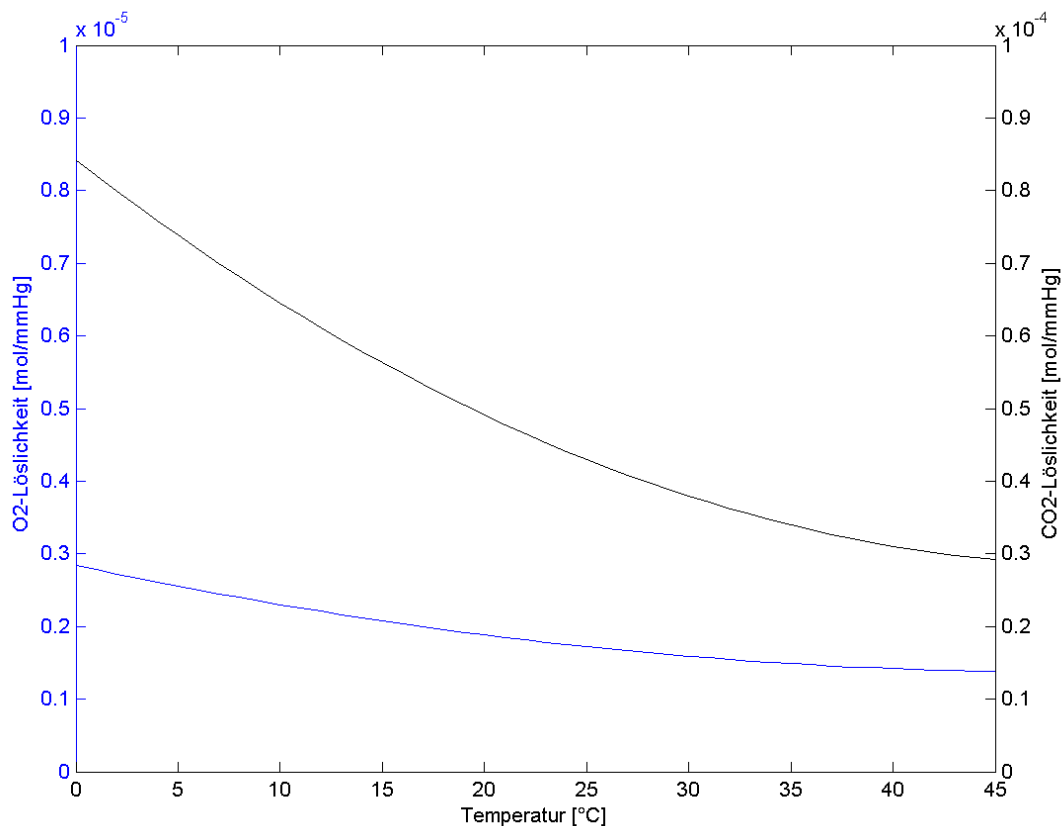
Da die gasspezifischen Löslichkeiten  $s$  temperaturabhängig sind, muß dies für die verschiedenen Krankheitsbilder berücksichtigt werden. Experimentell ermittelte Werte für die Löslichkeit der Atemgase Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut wurden in [Das02] mittels der folgenden quadratischen Gleichungen beschrieben und im Rahmen dieser Arbeit verwendet :

$$\sigma_{O_2} = \frac{1.37 - 0.0137 \cdot (T - 37) + 0.00058(T - 37)^2}{10^6 \cdot F_{Plasma}} \quad (2.13)$$

$$\sigma_{CO_2} = \frac{3.07 - 0.057 \cdot (T - 37) + 0.002(T - 37)^2}{10^5 \cdot F_{Plasma}} \quad (2.14)$$

mit:  $\sigma$  Löslichkeit des Gases [ $\text{mol mmHg}^{-1}$ ]  
 $T$  Bluttemperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ]  
 $F_{\text{Plasma}}$  Wasseranteil im Blutplasma  $F_{\text{Plasma}} = 0.94$ .

Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Sauerstoff- beziehungsweise Kohlendioxidlöslichkeit in Abhängigkeit der Temperatur nach. Bemerkenswert ist die um den Faktor 10 höhere Löslichkeit von  $\text{CO}_2$  gegenüber der von  $\text{O}_2$ . Ferner variiert die Kohlendioxidlöslichkeit stärker als die von Sauerstoff im betrachteten Temperaturbereich.



**Abbildung 6: Temperaturabhängigkeit der  $\text{O}_2$  - und  $\text{CO}_2$  - Löslichkeit für einen Wasseranteil  $F_{\text{Plasma}} = 0.94$  im Plasma**

### 2.3.5 Temperatur und Feuchte bedingte Konzentrationsänderungen

Da die Atemluft auf ihrem Weg in die Alveolen befeuchtet und erwärmt wird, müssen die damit einhergehenden Änderungen der Partialdrücke und Volumina berücksichtigt werden. Dazu werden die folgenden Zustände betrachtet:

- **STPD:** Standardtemperatur ( $T=273.15 \text{ K} = 0^{\circ}\text{C}$ ) und Standarddruck ( $B=101.325 \text{ kPa} = 760 \cdot \text{mmHg}$ ), trockenes Gasgemisch ( $P_{\text{H}_2\text{O}} = 0$ ),  
**STPD:** Standard Temperature Pressure Dry

- *ATPD*: Umgebungstemperatur (20 °C=293.15 K) und Umgebungsdruck, trockenes Gasgemisch  
*ATPD*: Ambient Temperature Pressure Dry
- *ATPS*: Umgebungstemperatur (20 °C=293.15 K) und Umgebungsdruck, wasserdampfgesättigt  
*ATPS*: Ambient Temperature Pressure Saturated
- *BTPS*: Körpertemperatur (37 °C) und Körperdruck, wasserdampfgesättigt  
*BTPS*: Body Temperature Pressure Saturated.

Die Berechnung des Partialdruckes für Standardbedingungen STPD findet Anwendung bei dem Transport der Atemgase zwischen der Umgebungsluft und den Alveolen und berücksichtigt den Partialdruck des Wasserdampfes nach Gleichung (2.8) und (2.11):

$$P_i = \frac{V_i}{V} \cdot (P - P_{H_2O}) \quad (2.15)$$

mit  $P_i$  Partialdruck der i-ten Gasfraktion [Pa]  
 $V_i$  Volumen der i-ten Gasfraktion [l]  
 $V$  Volumen des gesamten Gasgemisches [l]  
 $P$  Gesamtdruck [kPa]  
 $P_{H_2O}$  Dampfdruck von Wasser bei Atmosphärendruck [kPa].

Hierbei ist der Partialdruck des Wassers wiederum eine Funktion der Temperatur und kann mittels der folgenden Gleichung ausgedrückt werden:

$$P_{H_2O} = 47.07 \cdot 10^{\frac{6.36 \cdot (T-37)}{232+T}} \quad (2.16)$$

mit  $P_{H_2O}$  Dampfdruck von Wasser [mmHg]  
 $T$  Temperatur [°C].

Die Umrechnung des Gasteilvolumens von ATPS nach STPD erfolgt entsprechend der Gleichung :

$$V_i = V_{ATP} \left( \frac{T_{STPD}}{T_{STPD} + T_{ATP}} \right) \cdot \left( \frac{B - P_{H_2O}}{P_{STPD}} \right) \quad (2.17)$$

mit  $V_i$  Volumen des i-ten Teilgases bei STPD [l]  
 $V_{ATP}$  Volumen des i-ten Teilgases bei Umgebungstemperatur und Umgebungsdruck [l]  
 $T_{ATP}$  Umgebungstemperatur [°C]  
 $T_{STPD}$  Standardtemperatur [°C]  
 $B$  Umgebungsdruck [kPa]

$P_{H_2O}$	Dampfdruck von Wasser bei Atmosphärendruck [kPa]
$P_{STPD}$	Dampfdruck von Wasser bei Standardtemperatur, trocken [kPa].

Bei einer Umrechnung von ATPS nach BTPS wird Gleichung (2.18) verwendet:

$$V_i = V_{ATP} \left( \frac{T_{BTPS}}{T_{STPD} + T_{ATP}} \right) \cdot \left( \frac{B - P_{H_2O}}{B - 6.28} \right) \quad (2.18)$$

mit	$V_i$	Volumen des i-ten Teilgases bei STPD [l]
	$V_{ATPS}$	Volumen des i-ten Teilgases bei Umgebungstemperatur und Umgebungsdruck [m <sup>3</sup> ]
	$T_{ATPS}$	Umgebungstemperatur [°C]
	$B$	Umgebungsdruck [kNm <sup>-2</sup> ]
	$P_{H_2O}$	Dampfdruck von Wasser bei Atmosphärendruck [kNm <sup>-2</sup> ].

Tabelle 4 faßt die Gasdrücke von Wasser, Kohlendioxid, Sauerstoff und Stickstoff an den verschiedenen Stellen des Körpers zusammen. Diese Werte werden in dem implementierten Simulationmodell als Kontrollwerte verwendet.

**Tabelle 4: Gasdruck [mmHg] an verschiedenen Stellen im Atmungssystem [n. AR70]**

Gas	inspirierter Partialdruck $P_i$ [mm Hg] trocken	alveolarer Partialdruck $P_A$ [mm Hg] gesättigt	expiratorische Luft $P_e$ [mm Hg] gesättigt	venöses Mischblut $P_v$ [mm Hg] gesättigt	arterielles Blut $P_a$ [mm Hg] gesättigt	Muskel- gewebe $P_T$ [mm Hg]
H <sub>2</sub> O	0.0	47.3	47.3	47.3	47.3	47.3
CO <sub>2</sub>	0.3	39.8	31.5	45.8	39.8	50.3
O <sub>2</sub>	159.0	105.0	116.3	39.8	99.8	30.0
N <sub>2</sub>	600.8	567.8	564.8	573.0	573.0	573.0
gesamt	760.1	759.8	759.8	705.8	759.8	700.6

### 2.3.6 Gaskonzentrationen in Abhängigkeit von der Höhe

Im folgenden Abschnitt wird die Formel zur Berücksichtigung der Abnahme der Gaskonzentrationen, der Partialdrücke und damit auch des Luftdruckes, in Abhängigkeit von der Höhe über NN hergeleitet.

Dazu wird das Kräftegleichgewicht an einem Teilvolumen  $V$  mit der Fläche  $A$  und der Dicke  $dh$  betrachtet, welches sich in einer Höhe  $h$  befindet. An der Oberseite wirkt eine druckabhängige, negative Kraft  $F_u = P(h) \cdot A$ , während auf der Unterseite die Kraft  $F_o = P(h + dh) \cdot A$  angreift. Die  $N$  Gasmoleküle mit der Masse

$m$ , die sich in dem Volumen befinden, üben entsprechend der Gravitation eine Kraft  $F_G = -N \cdot m \cdot g$  aus. Die Anzahl  $N$  läßt sich aus der Konzentration und dem Volumen zu  $N = C \cdot A \cdot dh$  berechnen. Somit ergibt sich die Summe aller statischen Kräfte, die auf das Volumen  $V$  wirken zu:

$$\sum \vec{F} = P(h) \cdot A - P(h + dh) \cdot A - C \cdot A \cdot dh \cdot m \cdot g = 0 \quad (2.19)$$

mit  $P$  Druck [ $\text{N m}^{-2}$ ]  
 $h$  Höhe [ $\text{m}$ ]  
 $A$  Fläche des Volumen [ $\text{m}^2$ ]  
 $C$  Gaskonzentration [ $\text{l}^{-1}$ ]  
 $m$  Molekülmasse [ $\text{kg}$ ]  
 $g$  Gravitationskonstante [ $\text{m s}^{-2}$ ].

Unter Berücksichtigung, daß

$$P(h) - P(h + dh) = -\frac{dP}{dh} \cdot dh \quad (2.20)$$

ist, folgt

$$\left[ -\frac{dP}{dh} - C \cdot m \cdot g \right] \cdot A \cdot dh = 0 \quad (2.21)$$

und unter Berücksichtigung des idealen Gasgesetzes in der folgenden Form

$$P \cdot V = n \cdot R \cdot T = n \cdot N_A \cdot k_B \cdot T = N \cdot k_B \cdot T \quad (2.22)$$

$$P = \frac{N}{V} \cdot k_B \cdot T = C(h) \cdot k_B \cdot T \quad (2.23)$$

mit  $n$  Anzahl der Gasmoleküle [ $\text{mol}$ ]  
 $R$  allgemeine Gaskonstante [ $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ ]  
 $T$  absolute Temperatur [ $\text{K}$ ]  
 $N_A$  Gaskonzentration [ $\text{l}^{-1}$ ]  
 $k_B$  Boltzmannkonstante [ $\text{J K}^{-1}$ ]

ergibt sich

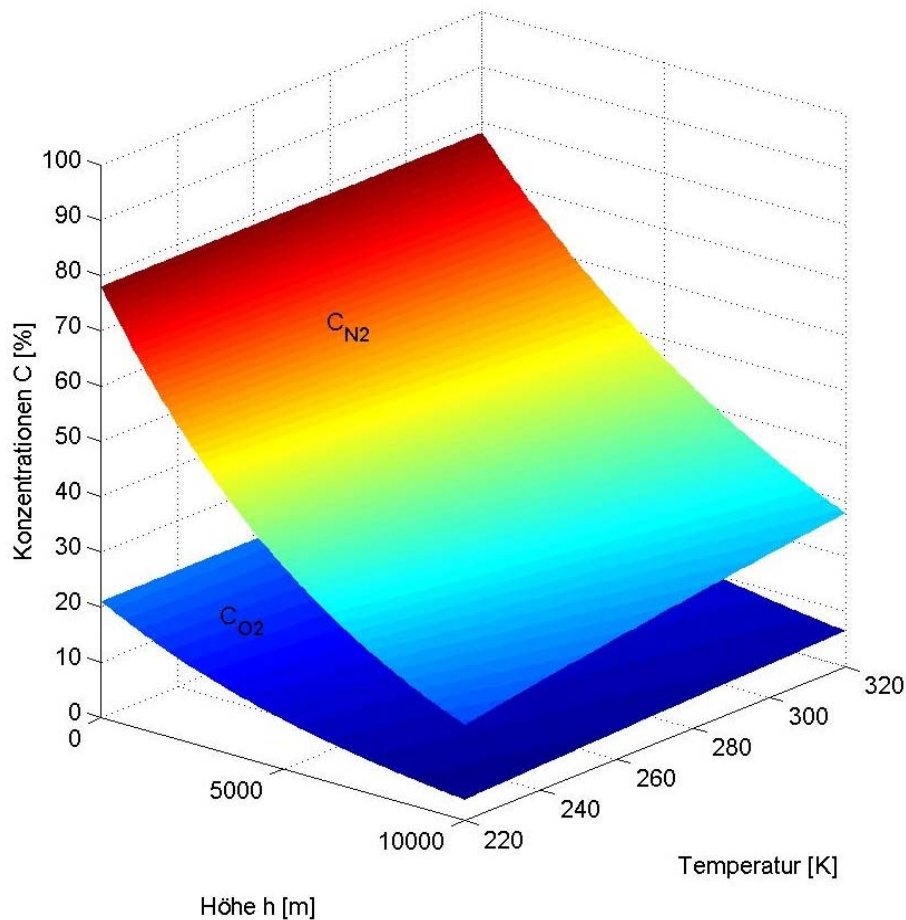
$$\frac{dC}{dh} = -\frac{m \cdot g}{k_B \cdot T} \cdot C(h). \quad (2.24)$$

Somit nimmt die Konzentration eines Gases mit steigender Höhe entsprechend der folgenden Formel exponentiell ab:

$$C(h) = C(h_0) \cdot e^{-\frac{m \cdot g \cdot h}{k_B \cdot T}}. \quad (2.25)$$



In Abbildung 7 ist die Abnahme der Sauerstoff- und Stickstoffkonzentration von Meeresniveau bis in eine Höhe von 10 km für  $T = 0\text{ °C}$  und  $T = 37\text{ °C}$  dargestellt.



**Abbildung 7: Gaskonzentrationen von Stickstoff und Sauerstoff in Abhängigkeit der Höhe**

### 2.3.7 Gasdiffusion über eine Grenzfläche

Aus den Alveolen gelangt der Sauerstoff mittels Diffusion in das Blut des kleinen Blutkreislaufes. Der diffusive Gasaustausch wird durch eine  $O_2$ - beziehungsweise  $CO_2$ -Partialdruckdifferenz zwischen dem alveolären Gasgemisch und dem venösen Blut des großen Kreislaufes aufrecht gehalten. Die alveolären Partialdrücke sind abhängig vom Verhältnis der alveolären Ventilation  $\dot{V}_A$  zur Lungenperfusion  $\dot{Q}$ . Der Wert des Quotienten  $\dot{V}_A / \dot{Q}$  liegt bei ungefähr 0.8 bis 1.0. Auf Meereshöhe liegen in der Lunge hohe  $O_2$ -Partialdrücke (100 mmHg) und niedrige  $CO_2$ -Partialdrücke (40 mmHg) vor. Im Blut herrschen dagegen mit niedrigen  $O_2$ -Partialdrücken (40 mmHg) und hohen  $CO_2$ -Partialdrücken (46 mmHg) umgekehrte Verhältnisse [ST95]. Die geringe Partialdruckdifferenz des Kohlendioxids von  $\Delta p = 6\text{ mmHg}$  genügt zur Diffusion, was eine Analyse des Diffusionsstromes  $\dot{M}$

beweist.  $\dot{M}$  ist diejenige Substanzmenge, die durch eine Fläche  $F$  mit einer Dicke  $d$  durchtritt. Nach Umformung des ersten Fickschen Diffusionsgesetzes gilt:

$$\dot{M} = K \cdot \frac{F}{d} \cdot \Delta p \quad (2.26)$$

mit  $\dot{M}$  Diffusionsstrom [mol]  
 $K$  Kroghscher-Diffusionskoeffizient [ $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ ]  
 $F$  Diffusionsfläche [ $\text{cm}^2$ ]  
 $d$  Dicke der Membran [cm]  
 $\Delta p$  Partialdruckdifferenz [mmHg].

Da der Kroghsche-Diffusionskoeffizient  $K$  für Kohlendioxid 23-mal größer ist als für Sauerstoff, ist die Diffusion auch für die scheinbar geringe  $\text{CO}_2$ -Partialdruckdifferenz sichergestellt.

Als Maß für die Leistungsfähigkeit der Lunge wird die Diffusionskapazität  $D_L$  eingeführt, die in Relation zur Lungenperfusion  $\dot{Q}$  gesetzt werden. Für die Berechnung von  $D_L$  wird angenommen, daß die gesamte in die Lunge diffundierende  $\text{O}_2$ -Menge mit der  $\text{O}_2$ -Aufnahme  $\dot{V}_{\text{O}_2}$  des Blutes identisch ist. Weiterhin werden die nicht bestimmbar Faktoren  $d$ ,  $F$  und  $K$  zu  $D_L$  zusammengefaßt und eine mittlere  $\text{O}_2$ -Partialdruckdifferenz  $\overline{\Delta p_{\text{O}_2}}$  angenommen. Es folgt:

$$\dot{V}_{\text{O}_2} = D_L \cdot \overline{\Delta p_{\text{O}_2}} \quad (2.27)$$

mit  $\dot{V}_{\text{O}_2}$  aufgenommenes Sauerstoffvolumen [l]  
 $D_L$  Diffusionskapazität [ $\text{l mmHg}^{-1}$ ]  
 $\overline{\Delta p_{\text{O}_2}}$  mittlere Partialdruckdifferenz [mmHg].

Nach Umformung gilt für die Diffusionskapazität der Lunge:

$$D_L = \frac{\dot{V}_{\text{O}_2}}{\overline{\Delta p_{\text{O}_2}}} \quad (2.28)$$

Das Verhältnis von Diffusionskapazität zu Lungenperfusion ( $D_L / \dot{Q}$ ) ist ein Maß für die Effektivität des alveolären Gasaustausches.

Weitere den Gasaustausch der Lunge bestimmende Kriterien sind die Folgenden:

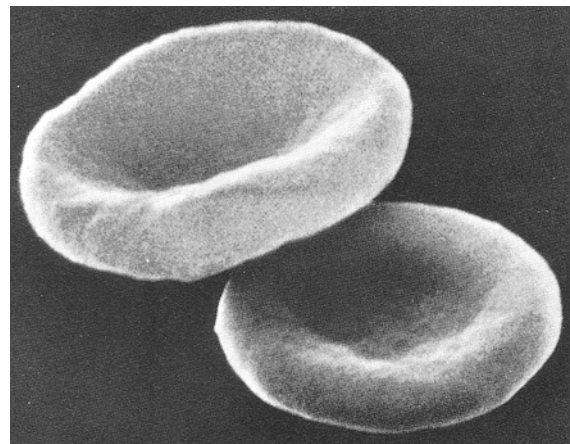
- Pulmonaler Strömungswiderstand: Die Lungengefäße besitzen im Vergleich zum restlichen Körper einen kleinen Strömungswiderstand, wobei dieser Strömungswiderstand bei steigender Durchblutung sinkt. Während die Lungendurchblutung bei körperlicher Arbeit um den Faktor 4 steigt, nimmt der Pulmonalarteriendruck nur um den Faktor 2 zu. Die Senkung des Strömungswiderstandes erfolgt mittels Dilatation der Lungengefäße und Öffnen von Reservekapillaren.

- Regionale Perfusionsverteilung: Die Lungenperfusion weist körperlagenabhängige Inhomogenitäten auf. Zwischen den Gefäßregionen im Basis- und Spitzenbereich der Lunge existiert je nach Körperlage eine hydrostatische Druckdifferenz von bis zu 23 mmHg. Dies hat zur Folge, daß der arterielle Druck unter den alveolären Druck fallen kann, und die entsprechenden Alveolen kollabieren. Erst unter erhöhter körperlicher Arbeit werden diese Lungengefäße wieder geöffnet.
- Hypoxische Vasokonstriktion: Die regionale Lungenperfusion wird durch die jeweiligen  $O_2$ -Partialdrücke in benachbarten Alveolarräumen beeinflusst. Eine Abnahme des alveolären  $O_2$ -Partialdruckes hat eine Konstriktion (Zusammenziehung) der Arteriolen und somit eine Minderdurchblutung zur Folge. Dadurch werden schlecht belüftete Lungenbezirke eingeschränkt und der Blutstrom zu besser ventilerten Bezirken umgeleitet.

Die Effektivität des Gasaustausches in der Lunge spiegelt sich in der Höhe der arteriellen  $O_2$ - und  $CO_2$ -Partialdrücke wieder [RS95].

## 2.4 Gastransport im Blut

Blut besteht zu circa 60 Vol.-% aus flüssigem Blutplasma und zu circa 40 Vol.-% aus in ihm suspendierten Zellen. Die drei am häufigsten vorkommenden Zelltypen sind rote Blutzellen (Erythrozyten), weiße Blutzellen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten). Für den Transport der Atemgase Sauerstoff und Kohlendioxid sind die Eigenschaften des Blutplasmas und der roten Blutzellen relevant, welche im Folgenden diskutiert werden [ST96].



**Abbildung 8:** Erythrozyten [ST96]

### 2.4.1 Blutplasma

Mit circa 89-95 Vol.-% ist Wasser der Hauptbestandteil des Blutplasmas, in welchem die Atemgase in gelöster und gebundener Form transportiert werden. Für die Berechnung des gelösten Anteils können für die in Kapitel 2.3.4 vorgestellten Gleichungen zur Löslichkeit angewandt werden.

In Tabelle 5 sind dazu die stationären Löslichkeiten von verschiedenen Atemgasen in Blut bei einer Temperatur von 37 °C zusammengefaßt. Bemerkenswert ist die um den Faktor 23 geringere Löslichkeit von Sauerstoff zu der von Kohlendioxid.

## 2.4.2 Erythrozyten

Die roten Blutzellen haben eine bikonkave, scheibenförmige Gestalt (siehe Abbildung 8) mit einem mittleren Durchmesser von circa 7.5  $\mu\text{m}$ . Auf Grund ihrer hohen Flexibilität können die Erythrozyten Blutgefäße mit Durchmessern von bis zu 3  $\mu\text{m}$  passieren. Die Hauptaufgabe der roten Blutzellen besteht in dem Transport von Sauerstoff von der Lunge zum Gewebe. Dies erfolgt durch Bindung der  $\text{O}_2$ -Atome an das in den Erythrozyten enthaltene Protein Hämoglobin. Innerhalb des Gewebes wird der Sauerstoff dann mittels eines ähnlichen Proteins, Myoglobin, gespeichert.

**Tabelle 5: Löslichkeit von Gasen im Blut**

Gas	Löslichkeit [mol mmHg <sup>-1</sup> ]
$\text{O}_2$	$1,4 \times 10^{-6}$
$\text{CO}_2$	$3,3 \times 10^{-5}$
CO	$1,2 \times 10^{-6}$
$\text{N}_2$	$7,0 \times 10^{-7}$
He	$4,8 \times 10^{-7}$

### 2.4.2.1 Sauerstoff-Bindungskapazität von Myoglobin und Hämoglobin

Der Grad der chemischen Bindung (Sättigung) von Sauerstoff an die Proteine Myoglobin *Mb* und Hämoglobin *Hb* hängt im wesentlichen von dem lokalen Sauerstoffpartialdruck  $P_{\text{O}_2}$  ab.

Aus der Reaktionsgleichung für die Bindung von Sauerstoff an Myoglobin



mit:  $\text{O}_2$  Sauerstoff  
 $\text{Mb}$  Myoglobin  
 $k_1$  Bildungsgeschwindigkeit  
 $k_{-1}$  Zerfallgeschwindigkeit  
 $\text{MbO}_2$  Oxymyoglobin

ergibt sich für den Gleichgewichtszustand bei dem die Sauerstoffaufnahme mit der Sauerstoffabgabe in Waage ist

$$k_1 \cdot C_{\text{Mb}} \cdot C_{\text{O}_{2I}} = k_{-1} C_{\text{MbO}_2} \quad (2.30)$$

mit:  $C_{\text{Mb}}$  Myoglobinkonzentration  
 $C_{\text{O}_{2I}}$  Sauerstoffkonzentration  
 $C_{\text{MbO}_2}$  Oxymyoglobinkonzentration.

Das Verhältnis von Bildungs- zur Zerfallsgeschwindigkeit wird Michaelis-Menten *K* Konstante genannt:

$$K = \frac{k_-}{k_+} \quad (2.31)$$

mit:  $K$  Michaelis-Menten Konstante.

Sie ermöglicht die Berechnung der prozentualen Sättigung  $S$  mittels der Sauerstoffkonzentration  $C_{O_2}$ :

$$S = \frac{C_{MbO_2}}{C_{Mb} + C_{MbO_2}} = \frac{C_{O_2}}{K + C_{O_2}} \quad (2.32)$$

mit:  $S$  prozentuale Sättigung [%]  
 $C_{MbO_2}$  Konzentration Oxymyoglobin  
 $C_{Mb}$  Konzentration Myoglobin  
 $C_{O_2}$  Konzentration Sauerstoff.

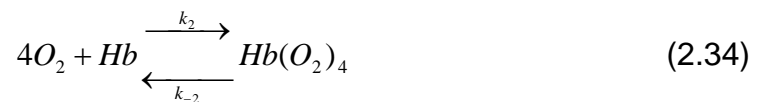
Entsprechend der Beziehung  $C_i = \sigma_i \cdot P_i$  kann nun die Sättigung durch den Sauerstoffpartialdruck angegeben werden:

$$S = \frac{P_{O_2}}{\frac{K}{\sigma_{O_2}} + P_{O_2}} = \frac{P_{O_2}}{K_P + P_{O_2}}. \quad (2.33)$$

In Abbildung 9 ist die Sauerstoffsättigung grafisch wiedergegeben. Da Hämoglobin im Vergleich zu Myoglobin eine vierfache Sauerstoffbindungskapazität hat, ergibt sich eine abweichende, S-förmige Sättigungskurve.

Die Fähigkeit von Hämoglobin bis zu vier  $O_2$ -Moleküle ansich zu binden, resultiert in fünf Sättigungsstadien: von ungebundenen bis hin zu vierfach belegt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die drei folgenden, verbreitesten Ansätze zur Berechnung der Sauerstoffsättigung von Hämoglobin evaluiert.

Die kinetische Formel für die Sauerstoffbindung an Hämoglobin lautet:

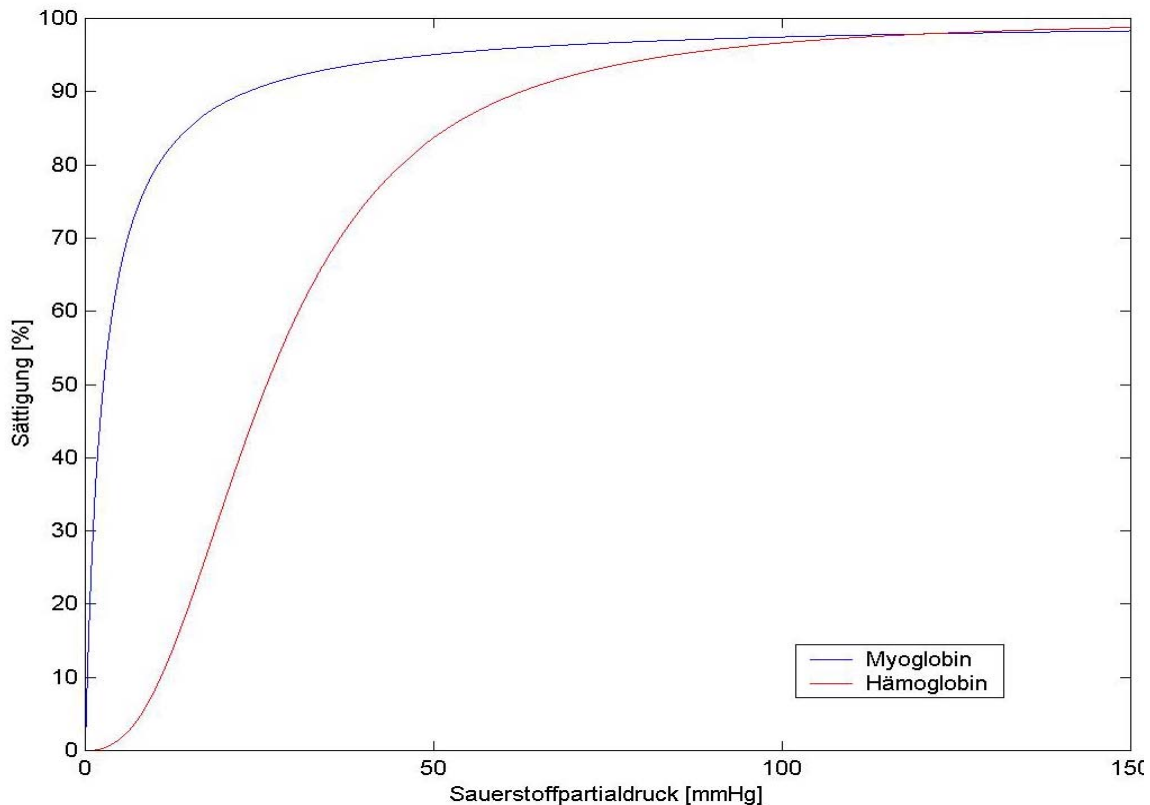


mit:  $O_2$  Reaktant Sauerstoff  
 $Hb$  Reaktant Hämoglobin  
 $k_2$  Bildungsgeschwindigkeit  
 $k_{-2}$  Zerfallgeschwindigkeit  
 $Hb(O_2)_4$  Produkt Oxyhämoglobin

und führt bei gleichem Vorgehen wie beim Myoglobin zu der folgenden ersten Näherung für die prozentuale Sättigung  $S$ :

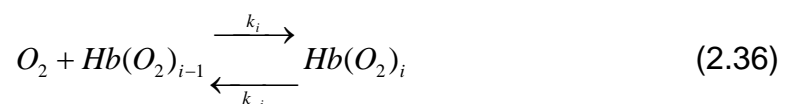
$$S = \frac{C_{O_2}^4}{K^4 + C_{O_2}^4} \quad (2.35)$$

mit:  $S$  prozentuale Sättigung [%]  
 $C_{O_2}$  Konzentration Sauerstoff  
 $K$  Michaelis-Menten Konstante.



**Abbildung 9: Sauerstoffsättigung von Myoglobin und Hämoglobin in Abhängigkeit des Sauerstoffpartialdruckes**

Ein Vergleich mit Meßwerten ergibt eine qualitativ korrekte aber quantitativ unzulängliche Beschreibung. Eine Verbesserung wird erreicht, wenn die schrittweise Bindung von Sauerstoff an das Hämoglobin Protein berücksichtigt wird. Diese Zwischenbindungshypothese (ADAIR) evaluiert alle vier Stadien des Bindungsprozesses:



mit:  $O_2$  Reaktant Sauerstoff  
 $Hb(O_2)_{i-1}$  Reaktant Hämoglobin, i-1 fach gesättigt, i= 1...4  
 $k_1$  Bildungsgeschwindigkeit

$k_{-1}$       Zerfallgeschwindigkeit  
 $Hb(O_2)_i$    Produkt Oxyhämoglobin.

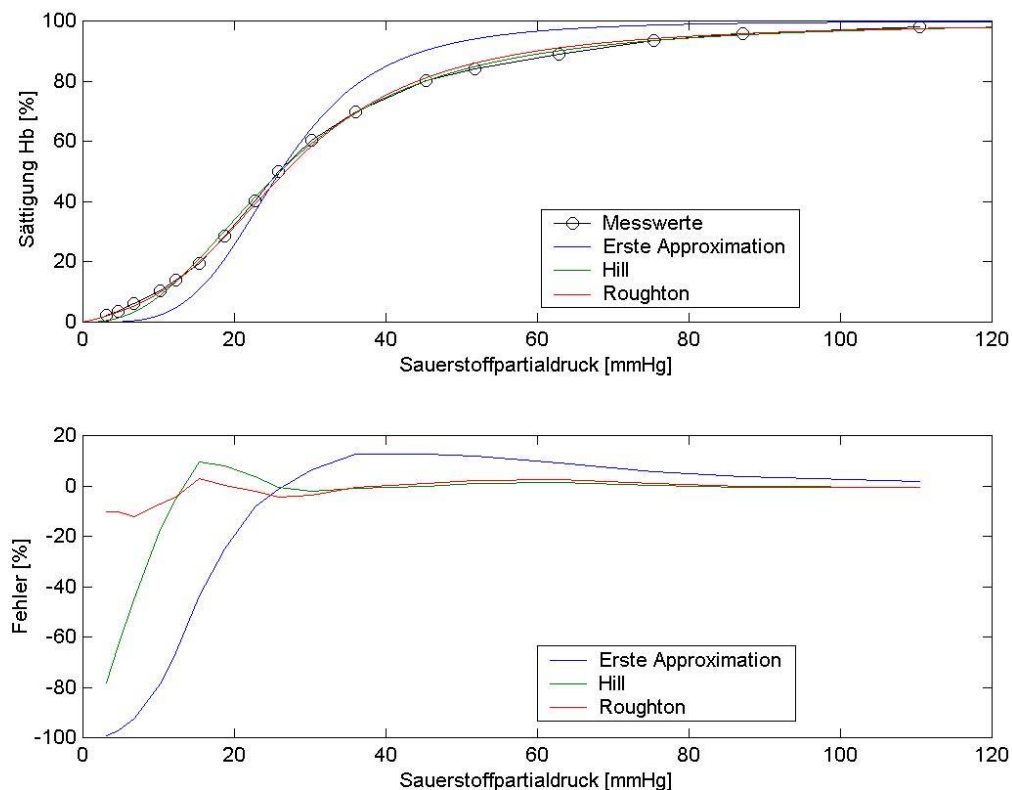
Bei einem Gleichgewicht der Reaktionen müssen gleichviele Sauerstoffmoleküle an das Hämoglobin gebunden wie abgespalten werden, so daß für ein Konzentrationsgleichgewicht gelten muß:

$$k_i C_{Hb(O_2)_{i-1}} \cdot C_{O_2} = k_{-i} C_{Hb(O_2)_i} \Leftrightarrow \frac{C_{Hb(O_2)_{i-1}} \cdot C_{O_2}}{K_i} = C_{Hb(O_2)_i} \quad (2.37)$$

Für eine korrekte Berechnung der Sättigung von Hämoglobin mit Sauerstoff müssen alle fünf Bindungsvarianten, von sauerstofffrei bis vierfach belegt, berücksichtigt werden:

$$S = \frac{\sum_{i=0}^4 i \cdot C_{Hb(O_2)_i}}{4 \cdot \sum_{i=0}^4 C_{Hb(O_2)_i}} = \frac{\sum_{i=0}^4 i \cdot \prod_{j=1}^i \frac{1}{K_j} \cdot C_{O_2}^i}{4 \cdot \sum_{i=0}^4 \prod_{j=1}^i \frac{1}{K_j} \cdot C_{O_2}^i} \quad (2.38)$$

Roughton führt in [RDKS72] die folgenden Gleichgewichtskonstanten  $K_j$  zur Berechnung der Sauerstoffsättigung auf:



**Abbildung 10: Vergleich der verschiedenen Oxyhämoglobin Berechnungen**

$$\begin{aligned}
K_1 &= 45.9 \cdot \sigma \text{ mmHg} \\
K_2 &= 23.9 \cdot \sigma \text{ mmHg} \\
K_3 &= 243.1 \cdot \sigma \text{ mmHg und} \\
K_4 &= 1.52 \cdot \sigma \text{ mmHg.}
\end{aligned}$$

Diesen systematischen Ansätzen steht ein approximatorischer Ansatz von Hill gegenüber:

$$S = \frac{C_{O_2}^n}{K^n + C_{O_2}^n} \quad (2.39)$$

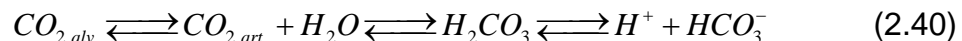
mit:  $n$  Hill'scher Kooperationsfaktor  $n = 2.5$   
 $C_{O_2}$  Sauerstoffkonzentration  
 $K$  Michaelis-Menten Konstante.

Die drei vorgestellten Ansätze sind in Abbildung 10 gegenübergestellt. Die erste Approximation weist die größten Abweichungen auf (-100 %...+10 %), wohingegen im Bereich des physiologisch normalen Sauerstoffpartialdruckes von 40 bis 120 mmHg die Ansätze von Hill und Roughton nahezu gleich gute Ergebnisse liefern (+/-1 %).

#### 2.4.2.2 pH-Wert des Blutes

Da die Aktivität von Enzymreaktionen, wie die alkalische Phosphatase, eine starke pH-Wert Abhängigkeit aufweist [INC98], ist ein konstanter pH-Wert im Blut für die Homeostase essentiell. Die Regulierung des pH-Wertes im Blut erfolgt mittels Kohlensäure  $H_2CO_3$  als Puffersystem. Somit hat der pH-Wert des Blutes neben der Sauerstoffkonzentration und dem Kohlendioxidpartialdruck eine wesentliche Bedeutung bei der Regelung der Atmung.

Im Folgenden wird die Definition des pH-Wertes rekapituliert und die Henderson-Hasselbach Gleichung zur Beschreibung der Reaktionskette



mit:  $CO_{2,alv.}$  alveolares, gasförmiges Kohlendioxid  
 $CO_{2,art.}$  arterielles, gelöstes Kohlendioxid  
 $H_2O$  Wasser im Blut  
 $H_2CO_3$  Kohlensäure im Blut  
 $H^+$  Wasserstoffionen  
 $HCO_3^-$  Hydrogencarbonat

diskutiert [INC98].



### 2.4.2.3 Definition des pH-Wertes

Für eine beliebige chemische Reaktion



mit:  $A, B$      Reaktanten  
       $C, D$      Produkte

kann bei einer bestimmten Temperatur  $\vartheta$  und für eine konstante Zusammensetzung eine charakteristische Gleichgewichtskonstante  $K_{eq}$  wie folgt definiert werden:

$$K_{eq} = \frac{[C][D]}{[A][B]} \quad (2.42)$$

mit:  $K_{eq}$      Gleichgewichtskonstante  
       $[A], [B]$      molare Konzentration der Reaktanten  $[\text{mol l}^{-1}]$   
       $[C], [D]$      molare Konzentration der Produkte  $[\text{mol l}^{-1}]$ .

Für eine wässrige Lösung, in der Wasser  $H_2O$  reversibel in Wasserstoffionen  $H^+$  und Hydroxidionen  $OH^-$  dissoziiert, gilt dementsprechend:

$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]} \quad (2.43)$$

mit:  $K_{eq}$      Gleichgewichtskonstante  
       $[H^+]$      molare Konzentration der Wasserstoffionen  $[\text{mol l}^{-1}]$   
       $[OH^-]$      molare Konzentration der Hydroxidionen  $[\text{mol l}^{-1}]$   
       $[H_2O]$      molare Konzentration von Wasser  $[\text{mol l}^{-1}]$ .

Um das Verhältnis der Ionenkonzentrationen, welches angibt ob eine Lösung neutral, sauer oder basisch ist, quantitativ als pH-Wert definieren zu können, wird das Ionenprodukt  $K_w$  für Wasser als

$$K_w = [H^+][OH^-] = K_{eq} [H_2O] \quad (2.44)$$

mit:  $K_w$      Ionenprodukt für Wasser  $[\text{mol}^2 \text{L}^{-2}]$

eingeführt. Bei einer Temperatur von  $\vartheta = 25^\circ\text{C}$  beträgt beispielsweise die molare Konzentration von Wasser  $55.5 \text{ mol l}^{-1}$  und die Gleichgewichtskonstante  $1.8 \cdot 10^{-16} \text{ mol l}^{-1}$ . Somit ist das Ionenprodukt bei der gegebenen Temperatur konstant und beträgt

$$K_w (\vartheta = 25^\circ\text{C}) = [H^+][OH^-] = 1.0 \cdot 10^{-14} \text{ mol}^2 \text{L}^{-2}. \quad (2.45)$$

Da das Ionenprodukt konstant  $10^{-14} \text{ mol l}^{-1}$  beträgt, kann die molare Konzentration der Wasserstoffionen entsprechend dem Produkt  $[H^+][OH^-]$  in den Grenzen von  $10^0 \text{ mol l}^{-1}$  bis  $10^{-14} \text{ mol l}^{-1}$  variieren, und der Exponent wird entsprechend der folgenden Gleichung als pH-Wert definiert:

$$pH = \log_{10} \frac{1}{[H^+]}. \quad (2.46)$$

#### 2.4.2.4 Ableitung der Henderson-Hasselbach Gleichung

Eine Verallgemeinerung für schwache Säuren und Basen, wie dem Blut, führt zu der Definition einer Dissoziationskonstanten  $pK_a$ :



$$K = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (2.48)$$

$$pK_a = \log_{10} \frac{1}{K_a} = -\log_{10} K_a \quad (2.49)$$

mit:	$HA$	beliebige Säure
	$H^+$	Wasserstoffionen
	$A^-$	konjugierte Base zur Säure $HA$
	$[H^+]$	molare Konzentration der Wasserstoffionen $[\text{mol l}^{-1}]$
	$[A^-]$	molare Konzentration der konjugierten Base $[\text{mol l}^{-1}]$
	$[HA]$	molare Konzentration von Säure $[\text{mol l}^{-1}]$
	$K$	Gleichgewichtskonstante
	$K_a$	Dissoziationskonstante
	$pK_a$	negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstanten.

Um die Beziehung zwischen dem pH-Wert, der Dissoziationskonstanten und der Pufferwirkung von schwachen Säuren herzustellen, wird Gleichung (2.48) nach  $[H^+]$  aufgelöst und der negative dekadische Logarithmus angewandt. Die gewonnene Beziehung wird Henderson-Hasselbach Gleichung genannt und hat die folgende Form:

$$pH = \log_{10} \frac{[A^-]}{[HA]} + pK_a. \quad (2.50)$$

#### 2.4.2.5 Hydrogencarbonat als Puffersystem des Blutes

Wie angedeutet wird der pH-Wert des Blutes durch das Hydrogencarbonatsystem reguliert. Entsprechend der Reaktionsgleichung



mit:  $H_2CO_3$    Kohlendensäure im Blut  
 $H^+$    Wasserstoffionen  
 $HCO_3^-$    Hydrogencarbonat

ist Kohlendensäure der Protonendonator und Hydrogencarbonat der Protonenakzeptor. Somit lautet die Henderson-Hasselbach Gleichung für den pH-Wert von Blut:

$$pH = \log_{10} \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} + pK_{aH_2CO_3} \quad (2.52)$$

mit:  $[HCO_3^-]$  molare Konzentration Hydrogencarbonat  $[mol\ l^{-1}]$   
 $[H_2CO_3]$  molare Konzentration Kohlendensäure  $[mol\ l^{-1}]$   
 $pK_{aH_2CO_3}$  neg. dek. Logarithmus der Dissoziationskonstanten von Kohlendensäure.

Damit ist der pH-Wert eine Funktion der Konzentrationen von Kohlendensäure  $[H_2CO_3]$  und Hydrogencarbonat  $[HCO_3^-]$  sowie der Dissoziationskonstanten  $pK_{aH_2CO_3}$  von  $H_2CO_3$ .

Die Konzentrationen der Kohlendensäure wird von zwei Vorgängen bestimmt: der  $CO_2$  Produktion während des Stoffwechsels und die Diffusion von Kohlendioxid aus dem venösen Blut in den Alveolarraum. Da die metabolische Aktivität  $MR$  nicht direkt erfaßt werden kann, muß die Konzentration des  $CO_2$  über den Partialdruck  $P_{CO_2}$  und die Kohlendioxidlöslichkeit nach Tabelle 5 berechnet werden:

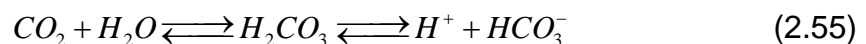
$$[CO_2] = 3.3 \cdot 10^{-5} \cdot P_{CO_2} \quad (2.53)$$

mit:  $[CO_2]$    Kohlenstoff im Blut gelöst  $[mol\ l^{-1}]$   
 $P_{CO_2}$    Kohlendioxidpartialdruck  $[mmHg]$ .

Mit einem Kohlendioxidpartialdruck von  $P_{CO_2} = 45 \cdot mmol \cdot l^{-1}$  (siehe Tabelle 3) folgt eine  $CO_2$  Konzentration von  $[CO_2] = 1.485 \cdot mol \cdot l^{-1}$ . Da die Kohlendensäure  $H_2CO_3$  entsprechend (2.51) relativ schnell dissoziiert, ist deren Konzentration relativ gering gegenüber den vom gelösten Kohlendioxid und Wasser

$$[H_2CO_3] \ll [CO_2] \ll [H_2O] \quad (2.54)$$

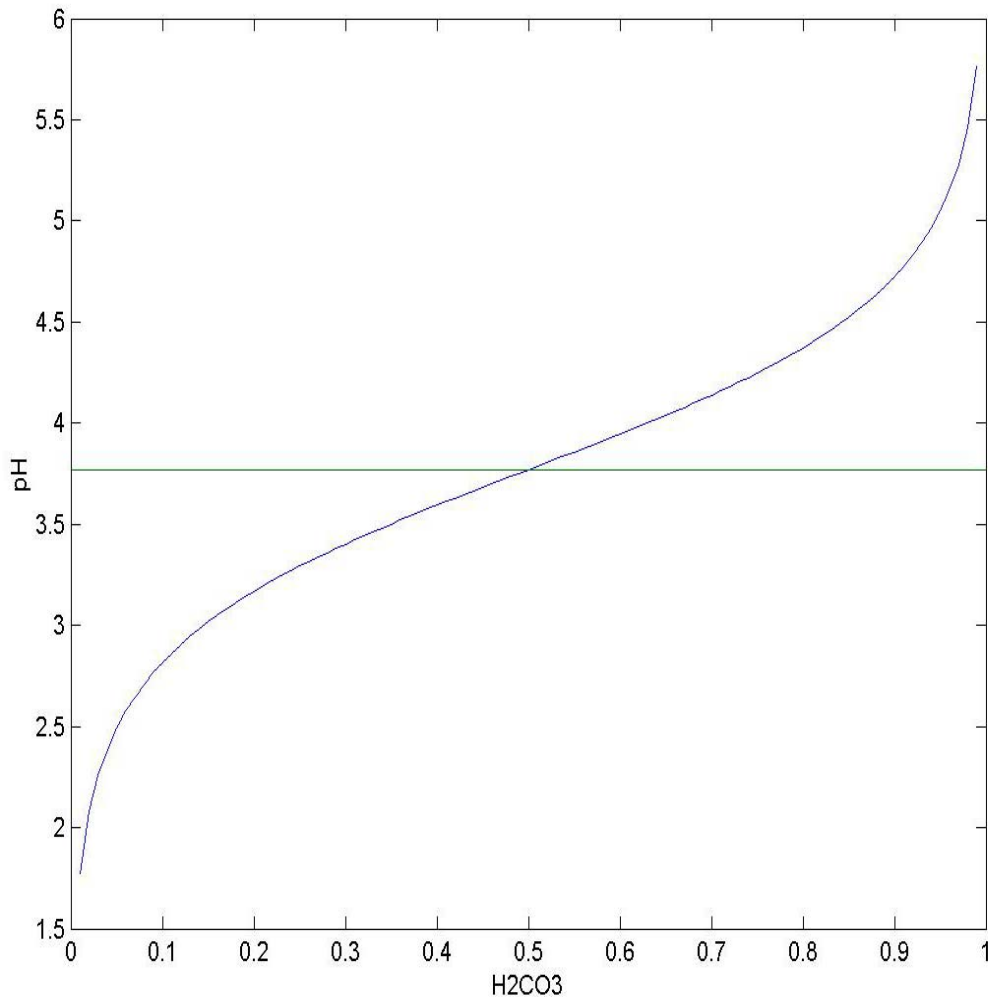
und es kann die Reaktionskette



um den Kohlendensäureanteil reduziert werden. In Gleichung (2.50) wird

$$[HA] = [CO]_2 [H_2O] \quad (2.56)$$

und somit kann die Henderson-Hasselbach Gleichung für den pH-Wert von Blut in folgender Form angegeben werden:



**Abbildung 11: Abhängigkeit des Blut pH-Wertes von Kohlendioxid**

$$\begin{aligned}
 pH &= \log_{10} \frac{[HCO_3^-]}{3.3 \cdot P_{CO_2} \cdot [H_2O]} + pK_{aCO_2} \\
 &= \log_{10} [HCO_3^-] + pK_{aCO_2} - \log_{10} P_{CO_2} - \log_{10} [H_2O] - \log_{10} 3.3 .
 \end{aligned} \quad (2.57)$$

Abbildung 11 zeigt den berechneten, S-förmigen Verlauf des pH-Wertes.

## 3 Simulation der menschlichen Atmung

### 3.1 Überblick bestehender Modelle

Auf Grund der besonderen Bedeutung der Atmung wurde frühzeitig versucht eine mathematische Beschreibung herzuleiten. Bis Mitte der achtziger Jahre wurden primär ganzheitliche Modelle vorgestellt, und später konzentrierten sich die Arbeiten auf die Modellierung von Teilprozessen. Die zwei richtungsweisendsten Veröffentlichungen werden im Folgenden vorgestellt und ihre Implementierung diskutiert.

#### 3.1.1 Gray

Die erste mathematische Analyse des Atmungssystems wurde von Gray 1945 formuliert. Er beschrieb in seiner Abhandlung [Gra46] die statischen Abhängigkeiten der Atmung von Kohlendioxid, Sauerstoff und dem pH-Wert. Damit konnte er eine quantitative Systemantwort bei Kohlendioxideinatmung, Sauerstoffmangel im Blut und Störungen im Stoffwechsel für einen eingeschwungenen Zustand berechnen.

##### 3.1.1.1 Zusammenspiel von $CO_2$ und $O_2$

Gray setzt die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid in den Alveolen denen im arteriellen Blut für nicht pathologische Verhältnisse gleich. Dieses Vorgehen wurde von etlichen Autoren übernommen. Ferner nimmt er an, daß die alveolare Luft im wesentlichen dieselbe Zusammensetzung hat wie das inspirierte Luftgemisch, das in den Luftwegen auf Körpertemperatur erwärmt und mit Wasserdampf gesättigt wurde. Für die Kalkulation des Gasaustausches von  $O_2$  und  $CO_2$  in den Alveolen legt Gray den respiratorischen Quotienten  $RQ$  zu Grunde. Basierend auf diesen Annahmen und dem Satz von der Massenerhaltung gibt er für die Berechnung des Partialdruckes von Sauerstoff in den Alveolen  $P_{O_{2A}}$  die folgende Gleichung an:

$$P_{O_{2A}} = (B - 47) \cdot F_{O_{2I}} - \frac{P_{CO_{2A}}}{RQ} \cdot [1 + F_{O_{2I}} \cdot (RQ - 1)] \quad (3.1)$$

mit:

$P_{O_{2A}}$	alveolarer Partialdruck der Sauerstofffraktion [mmHg]
$B$	barometrischer Druck [mmHg]
$F_{O_{2I}}$	Sauerstofffraktion der trockenen, inspirierten Luft [-]
$P_{CO_{2A}}$	alveolarer Partialdruck der Kohlendioxidfraktion [mmHg]
$RQ$	pulmonaler respiratorischer Quotient [-].

Durch den Term  $(B - 47) \times F_{O_2}$  wird der Partialdruck der inspirierten Sauerstofffraktion nach der Wasserdampfsättigung beschrieben (siehe 2.3.5), wohingegen die Abgabe von Sauerstoff an das Blut beziehungsweise die Zunahme von Kohlendioxid durch den verbleibenden Ausdruck modelliert werden. Für die Berechnung setzt Gray einen statischen Zustand voraus und benutzt daher den pulmonalen respiratorischen Quotienten, der unter diesen Umständen dem Verhältnis des Kohlendioxid zu Sauerstoff Umsatzes  $CO_2/O_2$  im Körper entspricht, also dem metabolischen respiratorischen Quotienten. Es ist bei dieser Gleichung zu beachten, daß Gray keinerlei physiologische Abhängigkeiten berücksichtigt hat und sie daher für eine statische Ruheatmung bei konstanten Randbedingungen die umgekehrte Proportionalität von  $P_{O_{2A}}$  zu  $P_{CO_{2A}}$  wieder gibt.

Da das Blut für die Betrachtung des pH-Wertes ein gemischtes System mit den Hauptbestandteilen Kohlendioxid und Hämoglobin ist, müssen für eine quantitative Beschreibung die drei Faktoren

- Kohlendioxidkapazität,
- Hämoglobinkonzentration und
- Grad der  $O_2$ -Sättigung des Hämoglobins

berücksichtigt werden. Auf Grund der Komplexität dieser Zusammenhänge betrachtet Gray stellvertretend für das Gesamtgemisch die umgekehrte Proportionalität zwischen dem Kohlensäureanteil und dem pH-Wert des Blutes mittels der in 2.4.2.5 abgeleiteten, qualitativen Henderson-Hasselbach-Gleichung.

Ausgehend von der Annahme, daß in der inspirierten Luft kein  $CO_2$  enthalten ist und somit die alveolare Kohlendioxidkonzentration nur durch die Diffusion aus dem Blut in die Alveolen bestimmt wird, gibt Gray die folgende Ventilationsgleichung an:

$$P_{CO_{2A}} = \frac{862 \times MR_{O_2} \times RQ}{\dot{V}_A} \quad (3.2)$$

mit:  $P_{CO_{2A}}$  alveolarer Partialdruck der Kohlendioxidfraktion [mmHg]  
 $MR_{O_2}$  Sauerstoffverbrauch STPD [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $RQ$  pulmonaler respiratorischer Quotient [-]  
 $\dot{V}_A$  alveolare Ventilation BTPS [ $l \cdot min^{-1}$ ].

Die numerische Konstante dient als Korrekturfaktor für die Anpassung der Temperatur, dem Druck und dem Wasserdampfgehalt der inspirierten Luft von STPD nach BTPS Bedingungen (siehe 2.3.5). Die Formel folgt den physiologischen Forderungen, daß der alveolare Kohlendioxid-Partialdruck  $P_{CO_{2A}}$  mit steigender metabolischer Rate  $MR_{O_2}$  zunimmt und bei einer erhöhten

alveolaren Ventilation  $\dot{V}_A$  sinkt. Beispielsweise steigt  $MR_{O_2}$  bei schwerer körperlicher Anstrengung stark. In Folge dessen muß entweder  $P_{CO_{2A}}$  ebenfalls steigen oder der Kohlendioxid-Partialdruck muß mittels einer erhöhten alveolaren Belüftung annähernd konstant gehalten werden. Letzteres wird als Hyperpnea bezeichnet. Der Fall, daß  $P_{CO_{2A}}$  auf Grund hoher alveolarer Ventilation sinkt, ohne das sich die metabolische Rate ändert, tritt bei Hyperventilation auf. Andererseits führt eine Unterdrückung der Atemtätigkeit, Hypoventilation, bei gleichbleibender  $MR_{O_2}$  zu einem Anstieg von  $P_{CO_{2A}}$ , der sogenannten Hypercapnia.

### 3.1.2 Grodins

Von Grodins und seinen Mitarbeitern wurde 1967 ein Modell zur Simulation der Atmung mittels eines Digitalrechners vorgestellt [GBB67]. Diese Veröffentlichung gilt bis heute als die Umfassendste und wird als Grundlage für Weiterentwicklungen im Rahmen dieser Arbeit herangezogen. Grodins Ableitung diente zur Analyse unterschiedlicher Zustände wie Einatmung, Hypoxie auf Seenniveau als auch in der Höhe, metabolisch bedingte Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und Kombinationen dieser Effekte. Es wurden erste Ansätze zur Berücksichtigung der chemischen Puffer und des Gastransportes samt Verzögerungszeiten implementiert.

Grodins strukturierte sein Modell in die zwei Hauptkomponenten Prozeß und Regler. Das kontrollierte System beinhaltet die drei Kompartimente Lunge (lungs), Gehirn (brain) und Gewebe (tissue) welche durch den Blutkreislauf untereinander verbunden sind. Eine Besonderheit des Modells ist die Einführung einer, in seiner Permeabilität eingeschränkten Membran, die das Kompartiment Gehirn vom Cerebrospinalfluid trennt, um den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration im CSF auf die Atemregelung zu untersuchen.

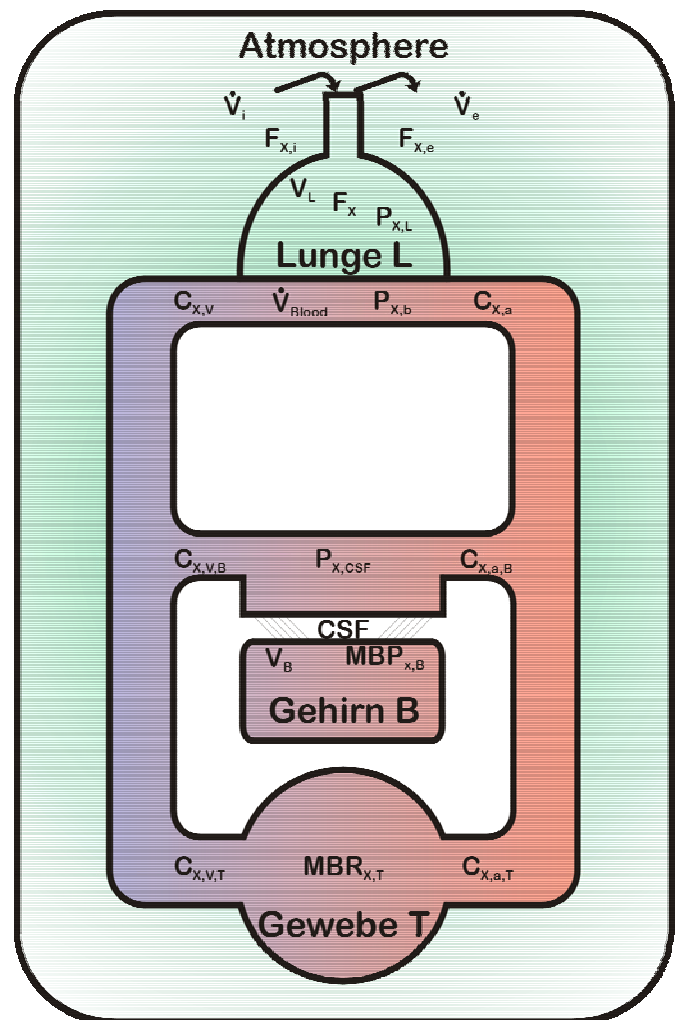


Abbildung 12: Struktur des Simulationsmodells Strukturbild

Eine wesentliche Einschränkung wurde bei der Modellierung der Lunge getroffen. Sie wurde als eine Röhre betrachtet, die die folgenden Eigenschaften hat:

- konstantes Volumen,
- homogene Füllung,
- kein Totraum und
- kontinuierliche Ventilation mittels einer unidirektionalen Gasströmung.

Für die Modellierung wurden die folgenden Annahmen getroffen:

- Eine Änderung des alveolaren  $RQ$  wird durch eine Zu- oder Abnahme des inspiratorischen beziehungsweise expiratorischen Volumenstromes bedingt.
- Die arterielle  $O_2$ -Konzentration wird summatorisch aus dem physikalisch gelösten  $C_{O_{2a,phys}}$  und chemisch gebundenen  $C_{O_{2a,chem}}$  Anteilen berechnet:

$$C_{O_{2a}} = C_{O_{2a,phys}} + C_{O_{2a,chem}} . \quad (3.3)$$

- Zwischen  $C_{O_{2a,phys}}$  und dem arteriellen  $O_2$ -Partialdruck  $P_{O_{2a}}$  besteht ein linearer Zusammenhang, wohingegen  $C_{O_{2a,chem}}$  nicht-linear von  $P_{O_{2a}}$  und vom arteriellen  $pH$ -Wert abhängt.
- Für die arterielle  $CO_2$ -Konzentration gilt äquivalent:

$$C_{CO_{2a}} = C_{CO_{2a,phys}} + C_{CO_{2a,chem}} . \quad (3.4)$$

Wieder ist  $C_{CO_{2a,phys}}$  linear von  $P_{CO_{2a}}$  abhängig. Allerdings haben auf  $C_{CO_{2a,chem}}$  neben dem arteriellen  $CO_2$ -Partialdruck auch die Bicarbonat-  $BHCO_3$ , die Oxyhämoglobin-  $HbO_2$  sowie die Plasmaproteinkonzentrationen Einfluß.

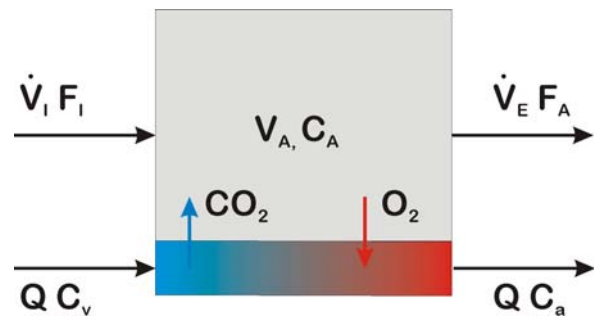
- Der  $pH$ -Wert des Blutes wird mittels der Henderson-Hasselbach-Gleichung errechnet und ist somit von  $P_{CO_{2a}}$  und  $BHCO_3$  abhängig.
- Es wird nur die physikalisch gelöste Stickstoff-Fraktion betrachtet.
- Bei der Verzögerung durch den Bluttransport findet das Gefäßvolumen und die Blutflußrate Berücksichtigung.
- Der Partialdruck der einzelnen Gase wird in dem Gehirn und dem Gewebe jeweils als homogen und gleich der Konzentrationen des venösen Blutes am Austritt aus den Kompartimenten angenommen.
- Zur Bestimmung der Konzentrationen von  $O_2$  und  $N_2$  in den einzelnen Volumina wird nur der physikalisch gelöste Anteil herangezogen. Bei der Berechnung der  $CO_2$ -Konzentration gehen allerdings zusätzlich die Bicarbonatanteile entsprechend der gewebespezifischen Absorptionskurve ein.



- Der Haldane-Effekt, der die  $CO_2$ -Aufnahmefähigkeit des Blutes in Abhängigkeit von der  $O_2$ -Sättigung des Hämoglobins beschreibt, wird nicht berücksichtigt.
- Die Vermischung des venösen Blutes vom Gehirn und Gewebe vermischt sich erst nach einer gewissen Verzögerung. Dieses Gemisch gelangt nach einer fixen Zeit zu der Lunge.
- Die Verzögerungszeiten zwischen den Rezeptoren und dem Atemzentrum sowie von diesem zu der Atemmuskulatur werden als klein gegenüber denen des Systems angesehen und daher vernachlässigt.

### 3.1.2.1 Massenbilanz Lunge

Die Änderung  $\overrightarrow{\Delta F_A}$  der Zusammensetzung des alveolaren Gasgemisches  $\overrightarrow{F_A}$  wird mittels einer auf das alveolare Volumen  $V_A$  bezogenen Massenbilanz berechnet, siehe Abbildung 13. Da die Implementation der Formeln in Matlab/Simulink aus lautechnischen Gründen möglichst vektoriell erfolgt, wird dies bei der Herleitung berücksichtigt. Die Vektorelemente haben immer die Reihenfolge  $CO_2$ ,  $O_2$  und  $N_2$ . Es wird von einer Perfusion ausgegangen, welche einen vollständigen Abbau der Druckdifferenzen der alveolaren und venösen Partialdrücke von  $CO_2$ ,  $O_2$  und  $N_2$  ermöglicht. Damit können die Atemgaskonzentrationen im Atemgemisch bei der Expiration und im arteriellen Blut beim Austritt aus der Lunge gleichgesetzt werden.



**Abbildung 13: Alveolare Massenbilanz**

Ausgehend von einer im Rahmen einer künstlichen Beatmung bekannten Komposition des trockenen, inspiratorischen Gasgemisches  $\overrightarrow{F_I}$ , einem gegebenen inspiratorischen beziehungsweise expiratorischen Atemminutenvolumenstrom  $\dot{V}_I$  und  $\dot{V}_E$  sowie den berechneten aktuellen, trockenen, alveolaren Gasfraktionen  $\overrightarrow{F_A}$ , kann der Austausch der Atemgase mit der Umwelt bestimmt werden. Der durch die Diffusion der Atemgase in und aus dem pulmonalen Blut bedingte Massenstrom hängt von der Perfusion  $\dot{Q}$  und der Konzentrationsänderung des Blutes von venös  $\overrightarrow{C_v}$  nach arteriell  $\overrightarrow{C_a}$  ab. Da die Berechnung dieser Konzentrationen naturgemäß eine Sättigung mit Wasser berücksichtigt, muß der Wasseranteil herausgerechnet werden. Es ergibt sich die folgende Vektorgleichung für die alveolare Massenbilanz:

$$\overrightarrow{\Delta F_A} = \frac{1}{V_A} \cdot \left[ \dot{V}_I \cdot \overrightarrow{F_I} - \dot{V}_E \cdot \overrightarrow{F_A} + \frac{863}{B-47} \cdot \dot{Q} \cdot (\overrightarrow{C_v} - \overrightarrow{C_a}) \right] \quad (3.5)$$

mit	$\overline{\Delta F_A}$	Änderung der alveolaren Gasfraktionen (trocken) [-]
	$V_A$	alveolares Volumen [l]
	$\dot{V}_I$	inspiratorischer Volumenstrom [l min <sup>-1</sup> ]
	$\overline{F}_I$	inspiratorische Gasfraktionen [-]
	$\dot{V}_E$	expiratorischer Volumenstrom [l min <sup>-1</sup> ]
	$\overline{F}_A$	alveolare Gasfraktionen [-]
	$B$	barometrischer Druck [mmHg]
	$\dot{Q}$	Blutfluß [l min <sup>-1</sup> ]
	$\overline{C}_v$	Gaskonzentrationen im venösen Blut [l <sup>-1</sup> ]
	$\overline{C}_a$	Gaskonzentrationen im arteriellen Blut [l <sup>-1</sup> ].

**Tabelle 6: Kontrollwerte für junge Männer [n. JD95]**

Symbol	Beschreibung	Einheit	min	normal	max
$V_A$	alveolares Volumen	[l]	0.1	2.8	4.6
$\dot{V}_I$	inspiratorischer Volumenstrom	[l min <sup>-1</sup> ]	0	216	480
$\overline{F}_A$	alveolare Gasfraktionen				
	Kohlendioxid	[mmHg]	0	32	40
	Sauerstoff	[mmHg]	0	98	120
$\dot{Q}$	Blutfluß	[l min <sup>-1</sup> ]	0	5.2	22
$\overline{C}_a$	Gaskonzentrationen im arteriellen Blut				
	Kohlendioxid	[mmHg]	40	40	50
	Sauerstoff	[mmHg]	92	100	100
$\overline{C}_v$	Gaskonzentrationen im venösen Blut				
	Kohlendioxid	[mmHg]	44	44	72
	Sauerstoff	[mmHg]	9	36	36

Da die einzelnen Gasfraktionen entsprechend 100 % auf +1 genormt sind, kann eine individuelle Änderung von  $CO_2$ ,  $O_2$  oder  $N_2$  nur in den Grenzen von -1 bis +1 erfolgen. Für die Massenbilanzgleichungen der Lunge muß ferner gelten, daß die Summe der Volumenfraktionen +1 ergibt beziehungsweise die Summe der Änderungen bei konstantem alveolarem Volumen gleich 0 sein muß:

$$F_{CO_{2I}} + F_{O_{2I}} + F_{N_{2I}} = 1 \quad (3.6)$$

$$F_{CO_{2A}} + F_{O_{2A}} + F_{N_{2A}} = 1 \quad (3.7)$$

$$\dot{F}_{CO_{2A}} + \dot{F}_{O_{2A}} + \dot{F}_{N_{2A}} = 0. \quad (3.8)$$

Um die simulierten Werte auf einem physiologisch sinnvollen Bereich zu limitieren, erfolgt eine Kontrolle der Vorgaben und Ergebnisse der Formel mittels der Grenzwerte nach Tabelle 6. Die Einführung von physiologischen Grenzwerten führte zu einer Verbesserung der Laufzeitstabilität des Simulationsmodells. Grundlage bildet hierfür eine Studie von [JD95] bei der Daten für unterschiedliche körperliche Belastungen ermittelt wurden. Die angegebenen Werte wurden bezüglich der Einheiten und zur Erfassung von Extremzuständen angepaßt. Für weibliche Patienten werden Werte, wo sinnvoll, um 15 % reduziert.

### 3.1.2.2 Expiratorischer Volumenstrom

Für ein konstantes Lungenvolumen und bekannte Atemgaskonzentrationen im arteriellen und venösen Blut kann unter Berücksichtigung der Gleichungen (3.6) bis (3.8) aus der Formel (3.5) ein Ausdruck für den expiratorischen Volumenstrom abgeleitet werden:

$$\dot{V}_E = \dot{V}_I + \frac{863}{B - 47} \cdot \dot{Q} \cdot \left[ (C_{CO_{2v}} - C_{CO_{2a}}) + (C_{O_{2v}} - C_{O_{2a}}) + (C_{N_{2v}} - C_{N_{2a}}) \right] \quad (3.9)$$

mit	$\dot{V}_E$	expiratorischer Volumenstrom [ $\text{l min}^{-1}$ ]
	$\dot{V}_I$	inspiratorischer Volumenstrom [ $\text{l min}^{-1}$ ]
	$B$	barometrischer Druck [mmHg]
	$\dot{Q}$	Blutfluß [ $\text{l min}^{-1}$ ]
	$\bar{C}_v$	Gaskonzentrationen im venösen Blut [ $\text{l}^{-1}$ ]
	$\bar{C}_a$	Gaskonzentrationen im arteriellen Blut [ $\text{l}^{-1}$ ]
	$C_{x_v}$	Konzentration des Gases x im venösen Blut [ $\text{l}^{-1}$ ]
	$C_{x_a}$	Konzentration des Gases x im arteriellen Blut [ $\text{l}^{-1}$ ].

### 3.1.2.3 Massenbilanz Gehirn

Die Konzentration der Atemgase im Gehirn ist von besonderer Bedeutung, da sie in Verbindung mit der Wasserstoffionenkonzentration einen wesentlichen Einfluß auf die Atemregelung hat. Eine Änderung  $\Delta \bar{C}_B$  der Gaskonzentrationen im Gehirn wird durch drei Massenströme bewirkt: die metabolischen Prozesse im Gehirn, dem Eintrag beziehungsweise Austrag durch den Blutfluß  $\dot{Q}_B$  durch das Gehirn und durch einen diffusionsbedingten Austausch mit dem Cerebrospinalfluid. Relativ zum Gehirnvolumen  $V_B$  ergibt sich die folgende Gleichung für die Änderungen der Atemgaskonzentrationen im Gehirn:

$$\Delta \bar{C}_B = \frac{1}{V_B} \cdot \left[ \overline{MR}_B + \dot{Q}_B \cdot (\bar{C}_{aB} - \bar{C}_{vB}) - \bar{D} \cdot (\bar{P}_B - \bar{P}_{CSF}) \right] \quad (3.10)$$

mit	$\overrightarrow{\Delta C_B}$	Änderung der Atemgaskonzentrationen im Gehirn [ $l^{-1}$ ]
	$V_B$	Gehirnvolumen [ $l$ ]
	$\overrightarrow{MR_B}$	Metabolische Rate im Gehirn [ $l \min^{-1}$ ]
	$\overrightarrow{Q_B}$	Blutfluß zum Gehirn [ $l \min^{-1}$ ]
	$\overrightarrow{C_{aB}}$	Gaskonzentrationen im arteriellen Gehirnblut [ $l^{-1}$ ]
	$\overrightarrow{C_{vB}}$	Gaskonzentrationen im venösen Gehirnblut [ $l^{-1}$ ]
	$\overrightarrow{D}$	Diffusionskoeffizienten der Atemgase [ $l_{STPD} \min^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ ]
	$\overrightarrow{P_B}$	Partialdrücke der Atemgase im Gehirn [ $\text{mmHg}$ ]
	$\overrightarrow{P_{CSF}}$	Partialdrücke der Atemgase im CSF [ $\text{mmHg}$ ].

Nach [McH95] wird das Gehirnvolumen  $V_B$  geschlechtsspezifisch mit durchschnittlich 1 l ... 1.4 l für Frauen und mit 1.1 l ... 1.6 l für Männer angegeben. Da das patientenspezifische Gehirnvolumen nicht problemlos gemessen werden kann und um eine hohe Sensibilität bezüglich der Konzentrationsänderungen im Gehirn zu erzielen, wird bei der Simulation mit einer Vorgabe von  $V_B = 1$  l gerechnet, welche bei Bedarf in den Grenzen von 0.7 l ... 1.7 l variiert werden kann.

Die metabolischen Raten für  $O_2$  und  $CO_2$ , insbesondere die des Gehirns  $\overrightarrow{MR_B}$ , können auf Grund fehlender Meßwerte nur geschätzt werden und wurden daher in dem von Grodins vorgestellten Modell als konstant angesetzt. Da die Stoffwechselaktivitäten im Körper und Gehirn einen wesentlichen Einfluß auf die Sauerstoff- und Kohlendioxidbilanz haben, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein auf dem Gewicht des Patienten basierender Ansatz implementiert.

In [Lig95] und [WWB02] wird das Gesetz der Stoffwechselreduktion zur Bestimmung der metabolischen Rate mittels einer Potenzfunktion der Körpermasse  $M$  als allgemeingültiger Ansatz wie folgt angegeben:

$$MR = a \cdot M^b \quad (3.11)$$

mit	$MR$	Metabolische Rate eines Organismusses [ $ml_{STPD} \min^{-1}$ ]
	$a, b$	Organismusspezifische Konstanten
	$M$	Masse des Organismusses [g].

Für den Sauerstoffumsatz unter normalen Bedingungen wird  $a$  zu 3.5 und  $b$  mit 0.75 angegeben. Somit reduziert sich die Abschätzung der metabolischen Rate, hier für Sauerstoff, auf die Erfassung des Körpergewichtes  $M$ . Für ein Körpergewicht in den Grenzen von  $M = 40 \dots 200$  kg ergibt sich also ein Sauerstoffbedarf bei normaler Belastung von

$$MR_{O_2} \approx 3.5 \cdot M^{\frac{3}{4}} = 165 \dots 552 \text{ ml} \cdot \min^{-1}. \quad (3.12)$$

Der Sauerstoffbedarf kann bei Ausdauerleistung bis auf  $MR_{O_2} \approx 3400 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  ansteigen [ST95]. Dieser Wert wird als oberste Schranke in der Simulation verwendet.

Die beim Stoffwechsel produzierte Kohlendioxidmenge  $MR_{CO_2}$  hängt von dem umgesetzten Nährstoff ab [ST95] und spiegelt sich in dem Verhältnis von Kohlendioxidgenerierung und Sauerstoffverbrauch, dem respiratorischen Quotienten  $RQ$ , wieder (siehe Tabelle 7 und Abbildung 14). Dieser Ansatz ermöglicht eine bessere Abschätzung der metabolischen Raten für Sauerstoff und Kohlendioxid im Rahmen der Simulation. Allerdings muß beachtet werden, daß in der Realität zusätzliche Schwankungen der metabolischen Raten auf Grund von Krankheitsbildern mit Fieber oder Unterkühlung, Streß oder körperlicher Anstrengung auftreten können. Die Berücksichtigung dieser Faktoren muß einer weitergehenden Untersuchung vorbehalten sein.

**Tabelle 7: Abhängigkeit des respiratorischen Quotienten und der metabolischen Rate für Kohlendioxid vom umgesetzten Nährstoff und Körpergewicht**

Nährstoff	$RQ$	$MR_{CO_2}$	
		$M = 40 \text{ kg}$	$M = 200 \text{ kg}$
Fett	0.70	116	386
Eiweiß	0.81	134	447
Kohlenhydrate	1.00	165	552

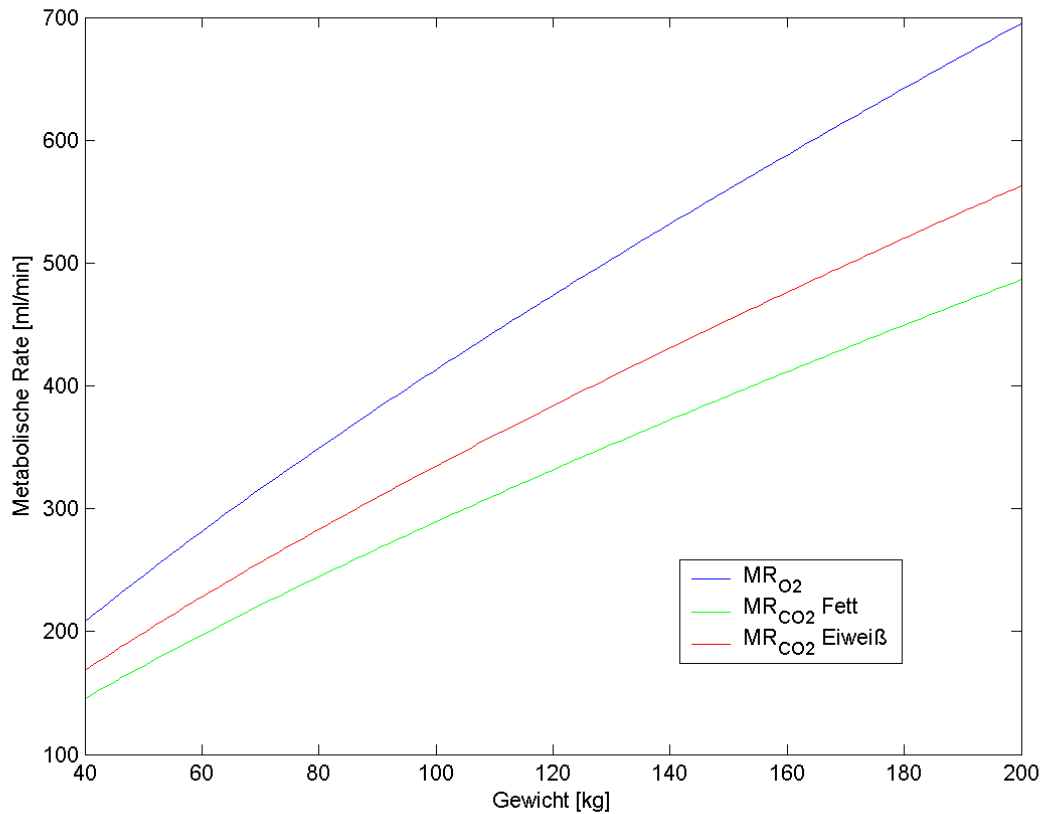
Auf Grund der biologischen Sonderstellung des Gehirns als Organ ist dessen Sauerstoffbedarf unabhängig von der Gesamtkörpermasse [ST95]. Daher wird die Berechnung von  $MR_{O_2B}$  nach [Lig95] lediglich auf das Gehirnvolumen bezogen:

$$MR_{O_2B} \approx 0.05 \text{ ml}_{\text{STPD}} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}. \quad (3.13)$$

Da der Sauerstoff beim Stoffwechselprozeß verbraucht wird, muß seine metabolische Rate bei der Berechnung als negativer Wert berücksichtigt werden. Unter der Annahme, daß kein Stoffwechselumsatz von Stickstoff stattfindet, ergibt sich der folgende Vektor:

$$\overrightarrow{MR}_B = \left[ MR_{CO_2B}, -MR_{O_2B}, 0 \right]^T. \quad (3.14)$$

Für die Berechnung der Blutversorgung des Gehirns  $\dot{Q}_B$  wird der von Grodins empirisch ermittelte, nichtlineare und unstetige Ansatz übernommen. Dieser geht von einer Abhängigkeit der Änderung  $\Delta \dot{Q}_B$  des Blutvolumenstroms vom arteriellen



**Abbildung 14: Stoffwechselumsatz von Sauerstoff und Kohlendioxid als Funktion des Körpergewichts und des Nährstoffes**

Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck aus. Die Kennlinien für diese Abhängigkeiten wurden empirisch für Daten aus [Asm43], [Pat65], [PS32], [Rei64], ermittelt.

Für einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von  $P_{aO_2} < 104 \text{ mmHg}$  ergibt sich ein Einfluß von:

$$\begin{aligned} \Delta \dot{Q}_{BO_2} = & 2.785 - 0.1323 \cdot P_{aO_2} + 2.6032 \cdot 10^{-3} \cdot P_{aO_2}^2 \\ & - 2.324 \cdot 10^{-5} \cdot P_{aO_2}^3 + 7.6559 \cdot 10^{-8} \cdot P_{aO_2}^4 \end{aligned} \quad (3.15)$$

mit  $\Delta \dot{Q}_{BO_2}$  Sauerstoff bedingter Blutfluß zum Gehirn [ $\text{l min}^{-1}$ ]  
 $P_{aO_2}$  arteriellen Sauerstoffpartialdruck [mmHg].

Bei einer hinreichend hohen Sättigung des Blutes mit Sauerstoff,  $P_{aO_2} \geq 104 \text{ mmHg}$ , hat der arterielle Sauerstoffpartialdruck keinen Einfluß auf  $\Delta \dot{Q}_B$ . Dasselbe gilt für einen arteriellen Kohlendioxidpartialdruck im Bereich von  $38 \leq P_{aCO_2} \leq 44 \text{ mmHg}$ . Für  $P_{aCO_2} < 38 \text{ mmHg}$  wird die folgende Approximation verwendet:

$$\Delta \dot{Q}_{BCO_2} = 2.323 \cdot 10^{-2} + 3.1073 \cdot 10^{-2} \cdot P_{aCO_2} + 8.0163 \cdot 10^{-4} \cdot P_{aCO_2}^2, \quad (3.16)$$

mit  $\Delta \dot{Q}_{BCO_2}$  Kohlendioxid bedingter Blutfluß zum Gehirn [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $P_{aCO_2}$  arteriellen Kohlendioxidpartialdruck [mmHg],

beziehungsweise für  $P_{aCO_2} > 44 \text{ mmHg}$

$$\Delta \dot{Q}_{BCO_2} = -15.58 + 0.7607 \cdot P_{aCO_2} - 1.2947 \cdot 10^{-2} \cdot P_{aCO_2}^2 + 9.3918 \cdot 10^{-5} \cdot P_{aCO_2}^3 - 2.1748 \cdot 10^{-7} \cdot P_{aCO_2}^4. \quad (3.17)$$

Die Kennlinien entsprechend der Formel (3.15) bis (3.17) sind in Abbildung 15 a) und b) wiedergegeben.

Die gesamte Änderung  $\Delta \dot{Q}_B$  des aktuellen Blutvolumenstromes zum Gehirn  $\dot{Q}_B$  wird als Unterschied zwischen dem Soll- und Ist-Blutstrom zum Gehirn berechnet. Dies erfolgt mittels der Differenz aus der Summe des Blutvolumenstromes bei Ruhe  $\dot{Q}_{BN}$  zuzüglich der Sauerstoff und Kohlendioxid bedingten Anteile  $\Delta \dot{Q}_{BO_2}$  und  $\Delta \dot{Q}_{BCO_2}$  sowie abzüglich des aktuellen Blutvolumenstromes  $\dot{Q}_B$ . Eine Grenzwertbetrachtung des summatorischen Kennlinienfeldes, siehe Abbildung 15 c), liefert einen Dynamikbereich von  $0.42 \dots 6.68 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ . Mittels einer Konstanten  $r$  kann eine zeitliche Verzögerung oder eine patientenspezifische Sensibilität berücksichtigt werden, welche mit  $r = 0.1$  initialisiert wird. Es ergibt sich die folgende Formel:

$$\Delta \dot{Q}_B = \frac{1}{r} (\dot{Q}_{BN} + \Delta \dot{Q}_{BO_2} + \Delta \dot{Q}_{BCO_2} - \dot{Q}_B) \quad (3.18)$$

mit  $\Delta \dot{Q}_B$  Änderung des Blutflusses zum Gehirn [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $\dot{Q}_{BN}$  Blutfluss zum Gehirn bei Ruhe [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $\Delta \dot{Q}_{BO_2}$  Sauerstoff bedingter Blutfluß zum Gehirn [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $\Delta \dot{Q}_{BCO_2}$  Kohlendioxid bedingter Blutfluß zum Gehirn [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $\dot{Q}_B$  Aktueller Blutfluß zum Gehirn [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $r$  Verzögerungsfaktor [-].

Die Berechnung der Atemgaskonzentrationen im Blut vor, arteriell  $\vec{C}_{aB}$ , und nach dem Gehirn, venös  $\vec{C}_{vB}$ , wird in den nächsten Abschnitten diskutiert.

### 3.1.2.4 Partialdruck im Cerebronalfluid

Da das Cerebronalfluid ebenfalls durch den Gehirnblutstrom  $\dot{Q}_B$  atemtechnisch versorgt wird, erfolgt eine Änderung der Partialdrücke der Atemgase in der Rückenmarksflüssigkeit  $\vec{P}_{CSF}$  durch Diffusion. Die auf das patientenindividuelle Cerebronalfluidvolumen  $V_{CSF}$  bezogene Diffusionsgleichung für das Cerebrospinalfluid in Abhängigkeit von den Partialdruckdifferenzen lautet entsprechend Kapitel 0:

$$\Delta \vec{P}_{CSF} = \frac{\vec{D}}{V_{CSF} \cdot \vec{\sigma}_{CSF}} \cdot (\vec{P}_B - \vec{P}_{CSF}) \quad (3.19)$$

mit  $\Delta \vec{P}_{CSF}$  Änderung der Partialdrücke der Atemgase im CSF [mmHg]  
 $\vec{D}$  Vektor der Diffusionskoeffizienten [ $l_{STPD} l_{Lösung}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ ]  
 $\vec{D} = [81.99, 4.361, 2.534]^T \cdot 10^{-7}$   
 $V_{CSF}$  Cerebrospinalfluidvolumen [l]  
 $\vec{\sigma}_{CSF}$  Löslichkeitskoeffizienten bei Körpertemperatur [ $l_{STPD} l_{Lösung}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$ ]  
 $\vec{P}_B$  Partialdrücke der Atemgase im Gehirnblut [mmHg]  
 $\vec{P}_{CSF}$  Partialdrücke der Atemgase im CSF [mmHg].

Im Gegensatz zu den von Grodins als konstant und zu hoch angenommenen Löslichkeitskoeffizienten für Sauerstoff und Kohlendioxid, wird der in Kapitel 2.3.4 vorgestellte, temperaturabhängige Ansatz verwendet. Damit wird das Simulationsmodell Krankheitsbildern gerecht, bei denen die Körpertemperatur von der Normaltemperatur abweicht. Es kann beispielsweise eine Unterkühlung mit einhergehender Herabsetzung des Stoffwechselprozesses bei Operationen simuliert werden.

Für die physiologische Spanne der Körpertemperatur  $\vartheta = 25 \dots 45 \text{ }^\circ\text{C}$  ergeben sich nach (2.13) die folgenden Löslichkeitskoeffizienten für Kohlendioxid und Sauerstoff im Blut:

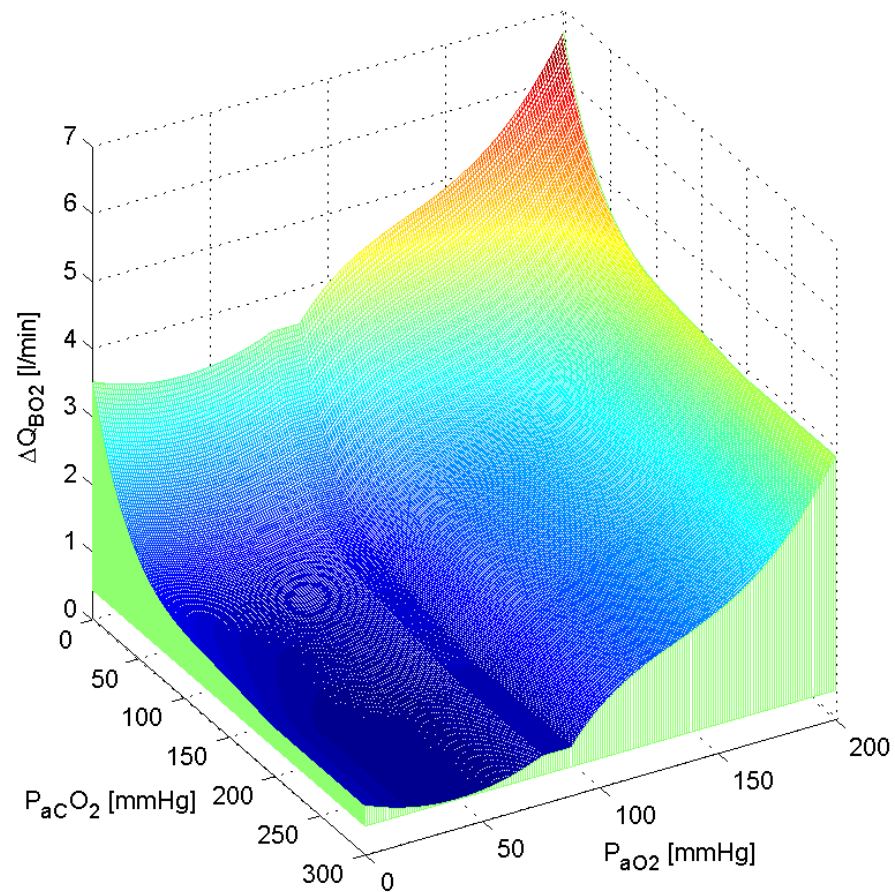
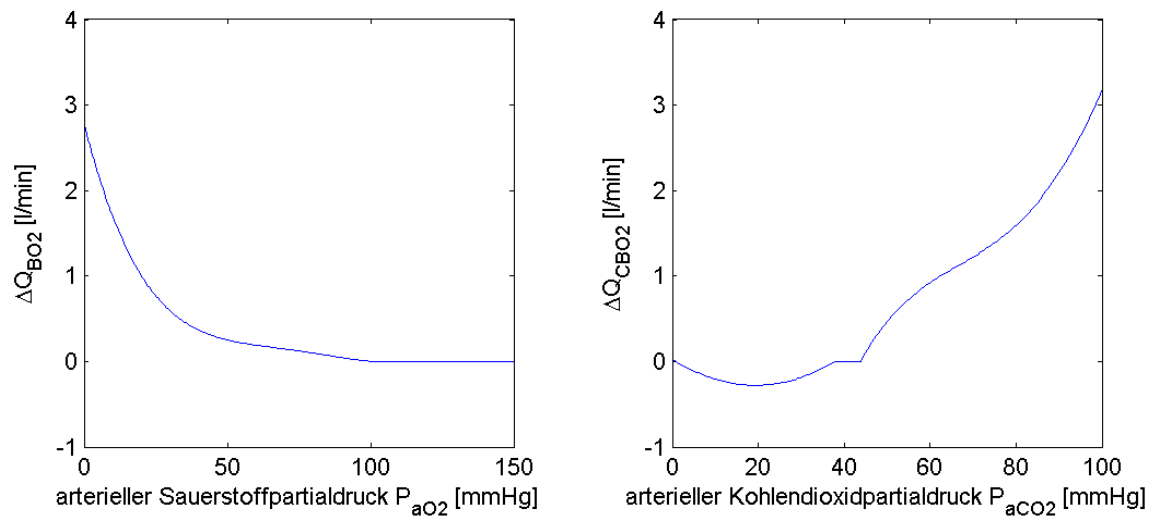
$$\begin{aligned} \sigma_{CO_2} &= 4.414 \cdot 10^{-5} \dots 2.946 \cdot 10^{-5} \text{ mmol} \cdot \text{mmHg}^{-1} \\ \sigma_{O_2} &= 1.751 \cdot 10^{-6} \dots 1.386 \cdot 10^{-6} \text{ mmol} \cdot \text{mmHg}^{-1} \end{aligned} \quad (3.20)$$

In Kombination mit den physiologischen Maximalwerten der Partialdrücke im Blut und im Cerebralf fluid von  $P_{CO_2, \max} = 100 \text{ mmHg}$  und  $P_{O_2, \max} = 150 \text{ mmHg}$  (vergleiche Tabelle 5) ergibt sich ein Dynamikbereich für die Änderung der Partialdrücke von  $CO_2$  und  $O_2$  im CSF von:

$$\begin{aligned} \Delta P_{CSF, CO_2} &= -186 \dots 278 \text{ mmHg} \\ \Delta P_{CSF, O_2} &= -376 \dots 475 \text{ mmHg} \end{aligned} \quad (3.21)$$

Unter Berücksichtigung, daß die Partialdrücke weder negativ werden können noch die Maximalwerte überschritten werden können, muß der Wertebereich der Änderung für die Partialdrücke der Atemgase im CSF auf  $\Delta \vec{P}_{CSF} = -\vec{P}_{\max} \dots \vec{P}_{\max}$  limitiert werden.





**Abbildung 15: Einfluß des arteriellen Sauerstoff- beziehungsweise Kohlendioxidpartialdruckes auf die Gehirndurchblutung**

### 3.1.2.5 Massenbilanz Gewebe

Eine Berechnung der Änderung  $\overrightarrow{\Delta C_T}$  der Atemgaskonzentrationen im Körpergewebe  $\overrightarrow{C_T}$  erfolgt ähnlich zu dem Ansatz für das Gehirn. Da das Gewebe nicht durch eine semipermeable Membran vom arteriellen Blutstrom getrennt ist, entfällt der Diffusionsterm, welcher die Cerebralfuidpufferung beim Gehirn beschreibt (siehe (3.10)):

$$\overrightarrow{\Delta C_T} = \frac{1}{V_T} \cdot \left[ \overrightarrow{MR_T} + (\dot{Q} - \dot{Q}_B) \cdot (\overrightarrow{C_{aT}} - \overrightarrow{C_{vT}}) \right] \quad (3.22)$$

mit  $\overrightarrow{\Delta C_T}$  Änderung der Atemgaskonzentrationen im Gewebe [ $l^{-1}$ ]  
 $V_T$  Gewebevolumen [ $l$ ]  
 $\overrightarrow{MR_T}$  Metabolische Raten im Gewebe [ $l \cdot \min^{-1}$ ]  
 $\dot{Q}$  Blutfluß [ $l \cdot \min^{-1}$ ]  
 $\dot{Q}_B$  Blutfluß zum Gehirn [ $l \cdot \min^{-1}$ ]  
 $\overrightarrow{C_{aT}}$  Gaskonzentrationen im arteriellen Gewebeblut [ $l^{-1}$ ]  
 $\overrightarrow{C_{vT}}$  Gaskonzentrationen im venösen Gewebeblut [ $l^{-1}$ ].

Das von dem Körperbau abhängige und individuell stark schwankende Gewebevolumen  $V_T$  kann in den Grenzen von  $V_T = 10 \dots 100 \text{ l}$  vorgegeben werden und wird mit  $V_T = 40 \text{ l}$  initialisiert. Die metabolischen Raten für das Gewebe werden entsprechend der Diskussion in Paragraph 3.1.2.2 mit der Formel (3.12) und den Grenzwerten aus Tabelle 7 ermittelt.

Der Blutfluß zum Gewebe wird als Differenz des Gesamtblutflusses  $\dot{Q}$  und dem Teilstrom zum Gehirn  $\dot{Q}_B$  ermittelt. Für die Berechnung der Änderung des Blutvolumenstromes am Austritt des Herzens wird, wie für  $\dot{Q}_B$ , eine Grodinsche Approximation übernommen (vergleiche Formeln (3.15)-(3.18)).

Der Gesamtblutfluß wird von dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck nur beeinflusst, wenn  $P_{aO_2} < 104 \text{ mmHg}$  ist:

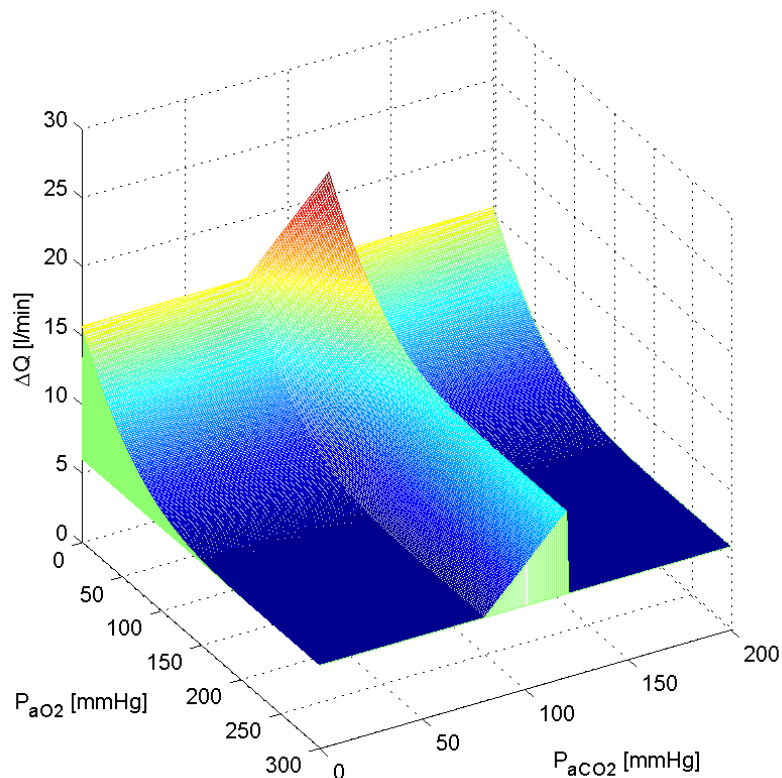
$$\Delta \dot{Q}_{O_2} = 9.6651 - 0.2885 \cdot P_{aO_2} + 2.9241 \cdot 10^{-3} \cdot P_{aO_2}^2 - 1.0033 \cdot 10^{-5} \cdot P_{aO_2}^3 \quad (3.23)$$

mit  $\Delta \dot{Q}_{O_2}$  Sauerstoff bedingter Blutfluß [ $l \cdot \min^{-1}$ ]  
 $P_{aO_2}$  arterieller Sauerstoffpartialdruck [ $\text{mmHg}$ ].

Entsprechend der folgenden linearen Approximation steigert der arterielle Kohlendioxidpartialdruck den Blutvolumenstrom, im Gegensatz zur Blutversorgung des Gehirns, nur in einem schmalen Intervall von  $40 \leq P_{aCO_2} \leq 60 \text{ mmHg}$  :

$$\Delta \dot{Q}_{CO_2} = -12 + 0.3 \cdot P_{aCO_2} \quad (3.24)$$

mit  $\Delta\dot{Q}_{CO_2}$  Kohlendioxid bedingter Blutfluß [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $P_{aO_2}$  arterieller Kohlendioxidpartialdruck [mmHg].



**Abbildung 16: Einfluß des arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckes auf die Gesamtdurchblutung**

Eine Änderung des Blutflusses  $\Delta\dot{Q}$  wird wieder mittels eines Soll-Ist Vergleiches und unter Berücksichtigung eines Verzögerungsfaktors  $r$  abgeleitet, welcher mit  $r = 0.1$  initialisiert wird:

$$\Delta\dot{Q} = \frac{1}{r} (\dot{Q}_N + \Delta\dot{Q}_{O_2} + \Delta\dot{Q}_{CO_2} - \dot{Q}) \quad (3.25)$$

mit  $\Delta\dot{Q}$  Änderung des Blutflusses zum Gewebe [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $\dot{Q}_N$  Blutfluß zum Gewebe bei Ruhe [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $\Delta\dot{Q}_{O_2}$  Sauerstoff bedingter Blutfluß zum Gewebe [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $\Delta\dot{Q}_{CO_2}$  Kohlendioxid bedingter Blutfluß zum Gewebe [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $\dot{Q}$  Aktueller Blutfluß zum Gewebe [ $l \cdot min^{-1}$ ]  
 $r$  Verzögerungsfaktor [-].

Mit einem Blutfluß bei Ruhe von  $\dot{Q}_N = 5.2 l$  [JD95], einem theoretischen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von  $P_{aO_2} = 0$  mmHg und einem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck von  $P_{aCO_2} = 60$  mmHg, ergibt sich ein maximaler Gesamtblutfluß von  $\dot{Q} = 20.87 l$ , welcher in den Grenzen der Extremwerte nach Tabelle 6 liegt.

### 3.1.2.6 Konzentrationen der Atemgase im Blut

Grodins präsentierte einen Ansatz für die Berechnung der Atemgaskonzentrationen im venösen Blut der Kompartimente Gehirn, Gewebe und Lunge, welcher den Haldane- und Bohreffeckt mittels einer Approximation von Meßwerten berücksichtigt. Diese Methode wird im Folgenden diskutiert und mit dem in Kapitel 2.4.2 vorgestellten, systematischen Ansatz verglichen. Hervorzuheben ist, daß das alveoläre Blut, welches vom Herzen in den großen Kreislauf gepumpt wird, ebenfalls als venöses Blut bezüglich dem Kompartiment Lunge angesehen wird. Unter der Annahme, daß der Partialdruck der Atemgase im arteriellen Blut beim Verlassen der Lunge identisch dem Druck der Gasfraktionen in den Alveolen  $\vec{P}_A$  ist, gilt daher:

$$\vec{P}_a = \vec{P}_A = (B - 47) \times \vec{F}_A \quad (3.26)$$

mit

$\vec{P}_a$	arterielle Partialdrücke [mmHg]
$\vec{P}_A$	alveolare Partialdrücke [mmHg]
$B$	barometrischer Druck [mmHg]
$\vec{F}_A$	alveolare Gasfraktionen [-].

Eine Variation der Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentrationen im venösen Blut erfolgt nur bei einer Änderung des Partialdruckes innerhalb des betrachteten Kompartimentes oder in dem assoziierten, arteriellen Blut. Diese Änderung resultiert in einem Konzentrationsgefälle, welches einen Kohlendioxid-Diffusionsstrom initiiert und zu einer Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration  $C_{H^+}$  im venösen Blut führt:

$$C_{H^+} = K_{CO_2} \cdot \frac{\sigma_{CO_2} \cdot P_{CO_2}}{C_{CO_2,exit} - \sigma_{CO_2} \cdot P_{CO_2}} \quad (3.27)$$

mit:	$C_{H^+}$	Wasserstoffionenkonzentration
	$K_{CO_2}$	Dissoziationskonstante von $CO_2$ [nmol l <sup>-1</sup> ]
		$D = 795 \text{ nmol} \cdot \text{l}^{-1}$
	$\sigma_{CO_2}$	$CO_2$ -Löslichkeit [l <sub>STPD</sub> l <sup>-1</sup> mmHg <sup>-1</sup> ]
	$P_{CO_2}$	Kohlendioxidpartialdruck im Kompartiment [mmHg]
	$C_{CO_2,exit}$	Kohlendioxidkonzentration beim Verlassen des Kompartiments [%].

Um den Grodinschen Ansatz mit den Ergebnissen aus Kapitel 2.3.4 vergleichen zu können, müssen die Dimensionen angepaßt werden. Unter Berücksichtigung, daß ein Mol eines jeden Gases bei einer Temperatur von  $\vartheta = 0^\circ \text{C}$  und einem Druck von  $B = 1 \text{ atm} = 760 \text{ mmHg}$  ein Molvolumen von 22.4 l hat (Avogadrosche

Regel [Sck31]), wird die von Grodins verwendete konstante Löslichkeit  $\sigma_{CO_2}$  bezüglich der Dimension von  $[l_{STPD} l^{-1} mmHg^{-1}]$  in  $[mol l^{-1} mmHg^{-1}]$  konvertiert:

$$\sigma_{CO_2} = 673.2 \cdot 10^{-6} l_{STPD} l^{-1} mmHg^{-1} = 30.054 \cdot 10^{-6} mol l^{-1} mmHg^{-1}. \quad (3.28)$$

Entsprechend Kapitel 2.3.4 Formel (2.14) berechnet sich die Löslichkeit für  $CO_2$  bei einer Temperatur von  $\vartheta = 37^\circ C$  zu  $\sigma_{CO_2} = 32.6598 \cdot 10^{-6} mol l^{-1} mmHg^{-1}$ . Somit ist der von Grodins angewandte Wert um 8 % zu niedrig angesetzt oder anders ausgedrückt: die von Grodins verwendete Löslichkeit stellt sich erst bei einer erhöhten krankhaften Temperatur von  $\vartheta = 42.4^\circ C$  ein. Das implementierte Simulationsmodell berücksichtigt die Temperaturabhängigkeit der  $CO_2$ -Löslichkeit nach Formel (2.14).

Unter Berücksichtigung eines Kohlendioxidpartialdruckes in den physiologischen Grenzen von  $P_{CO_2} = 30 \dots 60 mmHg$ , einer  $CO_2$ -Konzentration von  $C_{CO_2} = 0 \dots 1 vol.\%$  und einer Körpertemperatur von  $\vartheta = 25 \dots 45^\circ C$  ergibt sich eine Wasserstoffionenkonzentration von  $C_{H^+} = 0 \dots 276 nmol \cdot mmHg^{-1}$ . Unter der Annahme, daß der venöse pH-Wert nach Grodins zu

$$pH_x = 9 - \log_{10} C_{H_a^+} \quad (3.29)$$

mit:  $pH_x$  pH-Wert im venösen Blut des Kompartiment  $x$

berechnet wird, und unter der Einschränkung, daß dieser pH-Wert in den physiologischen Grenzen von  $pH = 7.0 \dots 7.8$  liegen muß, kann das zulässige Intervall für die Wasserstoffionenkonzentration auf  $C_{H^+} = 15.84 \dots 100 nmol \cdot mmHg^{-1}$  eingengt werden.

Für die Ableitung der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins in Abhängigkeit des pH-Wertes, respektive der Wasserstoffionenkonzentration  $C_{H^+}$ , benutzt Grodins die folgenden, empirisch abgeleiteten Funktionen:

$$S = 0.44921 \cdot pH_x - 0.10098 \cdot pH_x^2 + 0.0066815 \cdot pH_x^3 - 0.454 \quad (3.30)$$

$$C_{HbO_2} = [Hb] \cdot \left[ 1 - e^{-S \cdot P_{O_2}} \right] \quad (3.31)$$

mit:  $S$  Hilfsgröße  
 $C_{HbO_2a}$  Oxyhämoglobinkonzentration [%]  
 $[Hb]$  Sauerstoffkapazität des Blutes  $[l_{STPD} l^{-1}]$   
 $P_{O_2}$  Sauerstoffpartialdruck [mmHg].

Der Einfluß des Bohr-Effekts auf die Sauerstoffdissoziationskurve wird somit nur indirekt durch eine Approximation berücksichtigt.

Mit der gewonnenen Oxyhämoglobinkonzentration erfolgt nun eine iterative Berechnung der  $CO_2$ -Konzentration beim Austritt aus dem Kompartiment, welche den Haldane-Effekt berücksichtigt:

$$C_{CO_2,exit} = [BHCO_3] + 0.375 \cdot ([Hb] - C_{HbO_2}) - (0.16 + 2.3 \cdot [Hb]) \cdot \left( \log_{10} \left( \frac{C_{CO_2,exit} - \sigma_{CO_2} \cdot P_{CO_2}}{0.01 \cdot P_{CO_2}} \right) - 0.14 \right) + \sigma_{CO_2} \cdot P_{CO_2} \quad (3.32)$$

mit:  $C_{CO_2,exit}$  Kohlendioxidkonzentration beim Verlassen des Kompartiments [%]  
 $[BHCO_3]$  Bikarbonatkonzentration bei  $T = 37^\circ C$  [ $l_{STPD} l^{-1}$ ]  
 $[Hb]$  Sauerstoffkapazität des Blutes [ $l_{STPD} l^{-1}$ ]  
 $C_{HbO_2}$  Oxyhämoglobinkonzentration [%]  
 $\sigma_{CO_2}$   $CO_2$ -Löslichkeit [ $l_{STPD} l^{-1} mmHg^{-1}$ ]  
 $P_{CO_2}$  Kohlendioxidpartialdruck [mmHg].

Die Sauerstoffkonzentration des Blutes beim Verlassen eines Kompartiments setzt sich additiv aus dem gelösten  $O_2$  und dem an das Hämoglobin gebundene Sauerstoff zusammen:

$$C_{O_2,exit} = \sigma_{O_2} \cdot P_{O_2} + C_{HbO_2} \quad (3.33)$$

mit:  $\sigma_{O_2}$   $O_2$ -Löslichkeit [ $l_{STPD} l^{-1} mmHg^{-1}$ ].

Für die Sauerstofflöslichkeit gelten dieselben Überlegungen wie für die Kohlendioxidlöslichkeit. Grodins setzt  $\sigma_{O_2}$  um 2,97 % zu niedrig an beziehungsweise benutzt einen Wert, der einer Körpertemperatur von  $\vartheta = 40.5^\circ C$  entspricht. Auch hier wird mit dem verbesserten Ansatz gerechnet.

Die Stickstoffkonzentration wird durch die Gleichung

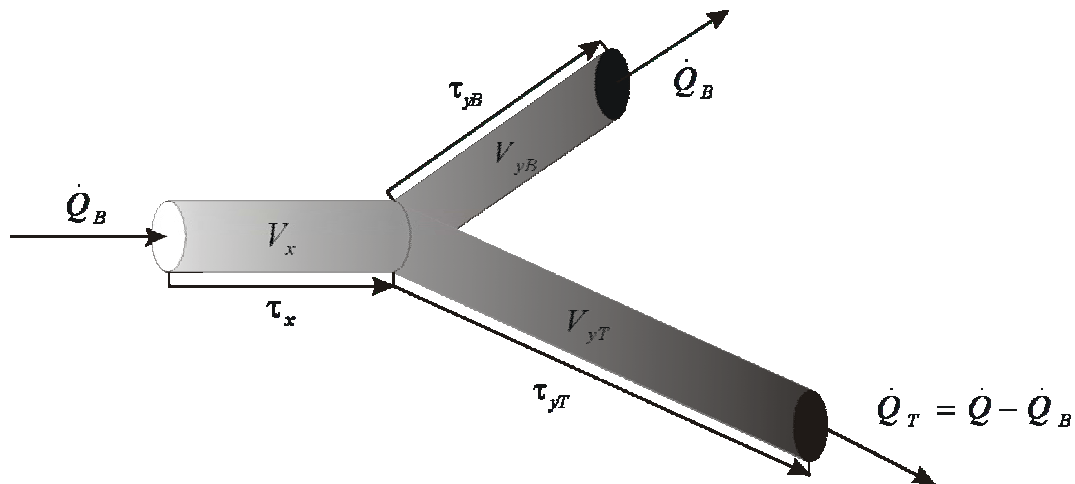
$$C_{N_{2a}} = k \cdot \alpha_{N_2} \cdot (B - 47) \cdot F_{N_{2A}} \quad (3.34)$$

beschrieben.

### 3.1.3 Verzögerungszeiten der Blutströme

Der alveolar, konvektive Bluttransport vom Herzen zum Gewebe beziehungsweise Gehirn, sowie von diesen Kompartimenten zurück zur Lunge (venös), beinhaltet jeweils eine zeitliche Verzögerung  $\tau_{xy}$ . Diese Verzögerungen können mittels des Verhältnisses der Volumina der Gefäßsegmente zwischen den Kompartimenten und den Blutvolumenströmen  $\dot{Q}$  und  $\dot{Q}_B$  berechnet werden. Jeder Volumenstrom passiert ein gemeinsames arterielles, respektiv venöses Segment mit einem

Volumen  $V_x$  und ein spezielles Segment, welches das Volumen  $V_y$  aller Gefäße erfaßt, die einzig und allein das jeweilige Kompartiment mit Blut versorgen (siehe Abbildung 17). Problematisch ist hierbei die Individualität dieser Gefäßgrößen von Patient zu Patient. Hinzu kommt, daß diese Werte krankheitsbedingt starken Schwankungen unterworfen sind. Es wird daher mit Standardwerten nach Tabelle 8 gerechnet.



**Abbildung 17: Ableitung der Verzögerungszeiten des Blutflusses**

**Tabelle 8: Volumen der Gefäßsegmente [n. GBB67]**

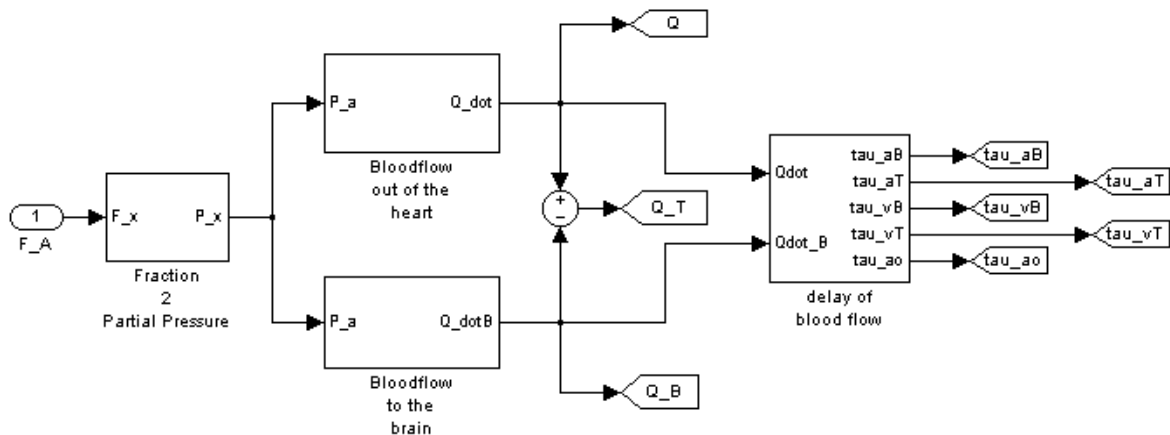
	Gefäßsegment	Index	Volumen [l]
alveolär	Lunge – Trennung	a	1.062
	Trennung – Gehirn	aB	0.015
	Trennung – Gewebe	aT	0.735
	Lunge - Karotisgabel	ao	0.008
	Summe alveolär:		1.820
venös	Gehirn – Zusammenführung	vB	0.060
	Zusammenführung – Lunge	v	0.188
	Gewebe – Zusammenführung	vT	2.940
	Summe venös:		3.188
	Summe alveolär&venös:		5.008

Da die Blutvolumenströme zeitlich variieren, werden diese jeweils über den Zeitraum gemittelt, welcher für den Durchfluß des individuellen Segmentvolumens benötigt wurde. Dazu werden die Blutflußwerte temporär gespeichert. Es ergibt sich für die Berechnung der Verzögerungszeiten die folgende Formel:

$$\tau_{xy} = \frac{V_x}{\frac{1}{\tau_{xy} - \tau_y} \int_{t-\tau_{xy}}^{t-\tau_y} \dot{Q} dt} + \frac{V_y}{\frac{1}{\tau_y} \int_{t-\tau_y}^t \dot{Q}_y dt} \quad (3.35)$$

mit:  $\tau_{xy}$  gesamte Verzögerungszeit [sec]  
 $V_x$  allgemeines Segmentvolumen [l]  
 $\tau_y$  spezielle Verzögerungszeit [sec]  
 $\dot{Q}$  gesamter Blutvolumenstrom [l min<sup>-1</sup>]  
 $V_y$  spezielles Segmentvolumen [l]  
 $\dot{Q}_y$  Kompartiment spezifischer Blutvolumenstrom [l min<sup>-1</sup>].

Die Berechnungen der Verzögerungszeiten erfolgen entsprechend Abbildung 18. Sie werden der Übersichtlichkeit halber als globale Variablen innerhalb des Simulationsmodells zur Verfügung gestellt.



**Abbildung 18: Berechnungsschema für den Gesamtblutfluß, den Blutfluß zum Gehirn und den Verzögerungszeiten der Blutströme**

## 3.2 Implementierung des Modells

Die Implementierung der in Kapitel 2 und 3 vorgetellten Modelle der menschlichen Atmung erfolgte mittels Matlab/Simulink. Entsprechend den biologischen Kompartimenten wurde ein modularer Ansatz gewählt, der letztendlich zu einer respiratorischen Modulbibliothek führte. Gegenüber einem rein grafischen Ansatz mit Simulink führte die Implementation der einzelnen Module mittels der Matlab eigenen Programmiersprache, als m-files, zu einer Beschleunigung der Simulation und zu einer besseren Wartbarkeit. Die grafische Oberfläche Simulink wurde lediglich zur Modellierung des Datenflusses zwischen den einzelnen Modulen eingesetzt. Die modulare Realisierung resultierte ferner in einer hierarchischen



Modellstruktur. Abbildung 19 zeigt eine Implementation des respiratorischen Modells auf höchster Ebene.

Die in Kapitel 2 und 3 angeführten Standardwerte und Grenzwerte werden zum einen zur Initialisierung des Simulationsmodells benutzt. Ferner werden sie zur Kontrolle der berechneten Größen herangezogen. Durch diese Überprüfung und gegebenenfalls Beschränkung der berechneten Ergebnisse auf physiologisch sinnvolle Werte, konnte die Neigung zur Instabilität der ursprünglichen Modelle reduziert werden.



## 4 Detektion von Krankheitsbildern

Das Ziel dieser Arbeit ist die Detektion von Krankheitszuständen basierend auf einer Sauerstoffunterversorgung von lebenswichtigen Organen. In den folgenden Kapiteln werden die möglichen Krankheiten beschrieben, klassifiziert und abschließend eine Implementation mittels Zustandsautomaten hergeleitet.

### 4.1 Definition der Krankheiten

Auf Grund der Vielfalt möglicher Krankheitsbilder findet eine Konzentration auf die Erfassung von Störungen statt, welche die Sauerstoffversorgung von lebenswichtigen Organen nachhaltig beeinträchtigen können. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung wurden die folgenden vier charakteristischen Diagnosen

- Hypovolämie
- Herzinsuffizienz
- Hypervolämie
- Störung der Sauerstoffsättigung

ermittelt [NLMTK97] [LZ97]. Diese Diagnose und die mit ihnen assoziierten unterschiedlichen Symptomschemata werden im Folgenden definiert und die zur Diagnose notwendigen Parameter eingeführt.

#### 4.1.1 Hypovolämie

Unter Hypovolämie werden alle Zustände mit einem erniedrigten Blutvolumen zusammengefaßt. Der Begriff Blutvolumen ist als das prozentuale Verhältnis der Blutmenge zum Körpergewicht definiert. Das Blutvolumen ist altersabhängig und beträgt bei gesunden Erwachsenen 6-8 % und bei Jugendlichen 8-9 %. Dieser gesunde Zustand mit einem durchschnittlichen Blutvolumen bei einem Erwachsenen von 4-6 l wird Normovolämie genannt. Hingegen bezeichnet Hypervolämie ein zu hohes Blutvolumen [ST95].

An Hand des venösen Blutrückflusses zum Herzen, venous return, werden zwei Krankheitsbilder der Hypovolämie unterschieden [NLMTK97]. Ein ungenügender venöser Blutfluß manifestiert sich primär in der Kombination von drei Zuständen:

- ein niedriger zentraler Venendruck (central venous pressure *CVP*),
- einem Verhältnis des Herzzeitvolumens *CO* zur Körperoberfläche *BSA*, cardiac index *CI* genannt, von  $CI < 2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$  und
- einer peripheren Körpertemperatur von  $\vartheta_p < 32.5^\circ \text{C}$ .

Der zentrale Venendruck *CVP* wird invasiv als mittlerer Druck in einer herznahen Körpervene gemessen und beträgt  $CVP = -2 \dots 7 \text{ mmHg}$ . Bei einem Herzzeitvolumen in Ruhe von  $CO = 5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  muß die Körperoberfläche größer als  $BSA = 2.5 \text{ m}^2$  sein beziehungsweise muß bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von  $BSA = 1.5 \text{ m}^2$  das Herzzeitvolumen unter  $CO = 5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  fallen. Bei einer Bestimmung der peripheren Körpertemperatur muß ausgeschlossen sein, daß eine lokale Durchblutungsstörung vorliegt.

Die oben aufgeführten primären Zustände können durch eine metabolische Azidose bekräftigt werden, wenn diese länger als eine Stunde andauert. Dabei handelt es sich um einen pathologischen Anstieg des Säuregehaltes im Blut auf Grund einer Stoffwechselstörung, der auch Hypoxie genannt wird. Dieser sekundäre Zustand ist durch einen Abfall des pH-Wertes des Blutes unter  $pH < 7.35$  gekennzeichnet. Um eine respiratorische Disfunktion auszuschließen, muß ferner der Basenüberschuß, base excess *BE*, ermittelt werden. Dieser nimmt bei einer metabolisch bedingten Azidose einen negativen Wert an, der ein Basendefizit indiziert. Als Schwellwert wird ein Basenüberschuß von  $BE < -4$  angegeben. Zusätzlich muß der Laktatspiegel die aerobe Schwelle von  $Lact > 2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$  überschreiten und die Sauerstoffsättigung im venösen Mischblut unter  $SvO_2 \leq 65 \%$  sinken. Letztendlich sollte mehr als 40 % des bereitgestellten Sauerstoffes, delivered oxygen  $DO_2$ , verbraucht, consumption oxygen  $VO_2$ , werden.

Hypovolämie kann auch bei einem physiologisch hinreichenden venösen Blutfluß auftreten, wenn die stündliche oder wiederholte Flüssigkeitszufuhr, continuous volume replacement *CVR*, mehr als  $CVR > 1000 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$  beträgt. Ein adäquater venöser Rückstrom ist gegeben, wenn ein hinreichend großes Druckgefälle zwischen den Pulmonalarterien und dem großen Kreislauf besteht. Dazu wird der Lungenkapillardruck, pulmonary capillary wedge pressure *PCWP*, invasiv gemessen und mit dem mittleren arteriellen Druck, mean arterial pressure *MAP*, verglichen. Dabei sollten die folgenden Werte überschritten werden:  $PCWP \geq 6 \text{ mmHg}$  und  $MAP \geq 65 \text{ mmHg}$ .

#### **4.1.2 Herzinsuffizienz**

Eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit des rechten oder linken Herzens kann zu einer Reduktion des Blutflusses führen und damit zu einer Verminderung der Sauerstoffversorgung. Eine Diagnose der drei häufigsten Krankheitsbilder basiert daher immer auf der Evaluation des Blutflusses.

Wie bei der Hypovolämie ist ein inadäquater Blutfluß durch einen zu niedrigen Herzzeitvolumenindex  $CI < 2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$  gekennzeichnet, der, im Falle einer Herzinsuffizienz, mit einem erhöhten Lungenkapillardruck von  $PCWP \geq 10 \text{ mmHg}$

einhergeht. Die Durchblutungsstörung manifestiert sich in einer niedrigen peripheren Körpertemperatur von  $\vartheta_p < 32.5^\circ \text{C}$ . Ein zusätzlicher, nicht notwendiger Index kann eine niedrige Urinabgabe von  $Ur_{out} \leq 0.5 \dots 1.0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  über einen Zeitraum von mehr als 2 Stunden sein.

Sind zusätzlich alle Anzeichen einer metabolischen Azidose vorhanden, verlieren die Parameter periphere Körpertemperatur und Urinabgabe an primärer Bedeutung und unterstützen die Diagnose Herzinsuffizienz nur noch als sekundäre Kriterien.

Eine Störung der Herzfunktionalität kann allerdings auch bei einem hinreichenden Blutfluß vorliegen, wenn dieser durch geeignete Medikationen aufrecht erhalten wird. Jegliche Verabreichung von Medikamenten, die die Schlagstärke oder Kontraktionskraft des Herzens erhöhen, ist ein Anzeichen für eine Herzinsuffizienz. Zu diesen inotropischen Medikamenten gehören Dopamin, Dobutamin, Dopexamin, Epinephrine, Theofyllin und Amrinon [RL88]. Bei einem niedrigen bis normalen cardiac index von  $CI < 4 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$  und einem normalen bis erhöhten Lungenkapillardruck von  $PCWP \geq 10 \text{ mmHg}$ , indiziert die Verabreichung von blutgefäßerweiternden Medikamenten wie Nitroglycerin oder Nitroprussid ebenfalls eine Herzinsuffizienz.

#### 4.1.3 Hypervolämie

Ein erhöhtes Blutvolumen ist generell durch ein Herzzeitvolumenindex von  $CI > 4 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$  gekennzeichnet und kann drei primäre Krankheitsbilder annehmen. Eins ist gegeben, wenn bei einer normalen oder erhöhten peripheren Körpertemperatur von  $\vartheta_p > 32.5^\circ \text{C}$  der Perfusionsdruck mittels gefäßaktiver Medikamente wie Dopamin oder Norepinephrin so geregelt werden muß, daß der systemische Gefäßwiderstandsindex  $SVR_i$  nicht unter  $1200 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5 \cdot \text{m}^{-2}$  fällt. Dieser Index setzt den Druckunterschied zwischen dem mittleren Aortendruck und dem rechten Vorhofdruck in ein Verhältnis zum Herzzeitvolumen und der Körperoberfläche [LZ97]. Hypervolämie kann auch bei einem hinreichenden Perfusionsdruck, hohem Blutvolumen und einer normalen bis erhöhten peripheren Körpertemperatur auftreten, wenn eine geringe Sauerstoffextraktion  $ExO_2$  vorliegt. Eine dritte Form von Hypervolämie ist gegeben, wenn zusätzlich eine metabolische Azidose und eine Medikation mit inotropischen Pharmaka zur Sicherstellung der Sauerstoffversorgung  $DO_2$  vorliegt.

#### 4.1.4 Störungen der Sauerstoffsättigung

Unter diesem Oberbegriff werden fünf Krankheitsbilder zusammengefaßt, welche die arterielle Sauerstoffsättigung  $SaO_2$  analysieren. Diese setzt die Konzentration des arteriellen, oxygenierten Hämoglobins in ein Verhältnis zur arteriellen

Konzentration des Gesamthämoglobins und beträgt normalerweise 96 % [LZ97], siehe auch Kapitel 2.4.2. Als zu niedrig wird eine Sauerstoffsättigung von  $SaO_2 < 90 \%$  angesehen.

Als Untersättigung wird ein Krankheitsbild bezeichnet, bei dem trotz eines Überangebotes an Sauerstoff durch Verwendung einer  $O_2$ -Maske die arterielle Sauerstoffsättigung zu niedrig ist. Ferner müssen Anzeichen einer metabolischen Azidose gegeben sein und eine zu hohe Atemfrequenz  $ResF > 25 \text{ min}^{-1}$  gemessen werden.

Allgemein wird eine akute ventilatorische Störung, acute lung injury *ALI*, diagnostiziert, wenn der pH-Wert des arteriellen Blutes auf  $pH < 7.35$  absinkt, gleichzeitig der arterielle Kohlendioxidpartialdruck auf über  $P_{aCO_2} \geq 45 \text{ mmHg}$  ansteigt und wiederum  $SaO_2 < 90 \%$  ist. Ebenso ist die allgemeine Diagnose *ALI* angebracht, wenn trotz einer künstlichen Atemhilfe die arterielle Sauerstoffsättigung normal oder zu niedrig und gleichzeitig der arterielle Kohlendioxidpartialdruck normal beziehungsweise erhöht ist  $P_{aCO_2} > 33 \text{ mmHg}$ .

Ein weiteres Krankheitsbild ist bei einer maximalen künstlichen Beatmung und einem  $SaO_2 < 90 \%$  gegeben, wenn der Oxygenierungsindex *PFI*, welcher den arteriellen Sauerstoffpartialdruck in ein Verhältnis zu der inspiratorischen  $O_2$ -Konzentration setzt, unter  $PFI < 150 \text{ mmHg}$  fällt sowie eine metabolische Azidose festgestellt wird. Der Normalbereich des Oxygenierungsindex ist  $PFI = 300 \dots 600 \text{ mmHg}$ . Diese Diagnose wird durch ein sekundäres Kriterium, der Verabreichung von inotropischen Medikamenten zur Steigerung der Sauerstoffversorgung, weiter unterstützt. Fällt der Oxygenierungsindex bei einem normalen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von  $SaO_2 < 90 \%$  unter  $200 \text{ mmHg}$ , so ist dies allein ein hinreichendes Indiz für eine akute, schwere pulmonale Insuffizienz, acute respiratory distress syndrom ARDS [LZ97].

## 4.2 Klassifikation der Krankheitsbilder

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist die Automatisierung der Diagnose von Krankheiten, die auf eine Sauerstoffunterversorgung zurückzuführen sind. Es erfolgte eine Analyse der medizinischen Beschreibungen zur Diagnose der unterschiedlichen Krankheiten und deren Ausprägungen nach Kapitel 4.1, welche zu den folgenden Ergebnissen führte:

- Eine Sauerstoffunterversorgung wird durch vier Krankheiten erfaßt
  - Hypovolämie,
  - Herzinsuffizienz,
  - Hypervolämie und
  - Sauerstoffuntersättigung angeführt.

- Diese vier Krankheiten manifestizieren sich in
  - 14 primären Krankheitsbildern und
  - vier sekundären Zuständen.
- Um diese 18 Patientenzustände diagnostizieren zu können, müssen
  - 23 Parameter erfaßt und
  - 78 mal analysiert werden. Nach der Elimination von identischen Parameterzuständen verbleiben 34 individuelle Parameterbeurteilungen.

Die Automatisierung der Diagnose berücksichtigt ferner die unterschiedliche Klassifikation der Parameterzustände, welche auf den folgenden Charakteristika basieren: Schwellwerte und Intervalle, pure Anwesenheit oder Abwesenheit, zeitliche Entwicklung und eine Kombination dieser Charakteristika.

Es werden Schwellwerte zur Identifikation von niedrigen, normalen oder erhöhten Zuständen eingesetzt. Ein Beispiel für diese Kategorie ist der Herzzeitvolumenindex *CI* mit den Intervallgrenzen  $< 2.0, 2.0 \dots 4.0, > 4.0$ . Problematisch für die Implementierung des Diagnosesystems ist die Variabilität der Schwellwerte und Zeiträume. Diese Variabilität ist vielfältigen Ursprunges. Sie kann eine lokale Ursache haben, beispielsweise wenn der behandelnde Arzt seine persönlichen Erfahrungswerte in die Diagnose einbringt. Ferner kann eine Korrektur der Standardwerte notwendig sein, um systematische Abweichungen auf Grund von Meßfehlern oder Fehlbedienungen zu eliminieren. Eine Variation auf regionaler Ebene ist dann zu berücksichtigen, wenn die Patientenpopulation signifikante Unterschiede aufweist. Ein Beispiel ist die Anpassung der Hämoglobinkonzentration an eine höhenbedingte, geringere Sauerstoffkonzentration in der Umgebungsluft. Bei der Implementation wurde die Variabilität durch eine zentrale Speicherung der Parameter berücksichtigt.

Bei anderen Parametern wird deren Anwendung oder Abwesenheit überprüft. Zum Beispiel wird die Verabreichung von bestimmten Medikamenten oder der Verwendung einer Sauerstoffmaske in binärer Form angezeigt werden.

Um an Hand der zeitlichen Entwicklung von Parametern eine Diagnose fällen zu können, ist es notwendig den zeitlichen Verlauf erfassen und speichern zu können. Wenn beispielsweise die innerhalb von 2 h abgegebene Urinmenge nicht 1000 ml überschreitet, kann dies ein Index für eine Herzinsuffizienz sein.

Tabelle 9 faßt die herausgearbeiteten Krankheiten, die Krankheitsbilder und die zur Diagnose notwendigen Parameterzustände zusammen.

**Tabelle 9: Gegenüberstellung der Parameter zur Diagnose von Störungen der Sauerstoffversorgung**

Parameter	Krankheit Krankheitsbild	Abkürzung	Dimension	Hypovolämie		Herzinsuffizienz				Hypervolämie			Sauerstoffsättigung				
				1	2	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	4	5
Central Venous Pressure		CVP	mmHg	tief													
Herzzeitvolumenindex		CI	l/min/m <sup>2</sup>	<2,0													
Peripherale Temperatur		Tp	°C	<32,5													
Arterial pHi		pHi	-	<7,35													
Base Excess		BE	-	<-4													
Laktatpiegel		Lact	mmol/l	>2													
Venöse Sauerstoffsättigung		SvO2	%	<=65													
Sauerstoffversorgung		DO2	%														
Sauerstoffaufnahme		VO2	%														
Verhältnis DO2 / VO2			-	>0,4													
Flüssigkeitszufuhr		CVR	ml/h		> 1000												
Lungenkapillardruck		PCWP	mmHg		>6												
Mean Arterial Pressure		MAP	mmHg		>= 65												
Urine Output (T> 2 h)		Utrout	ml/kg/h			<=0,5-1,0				<=0,5-1,0							
Systemic Vascular Resistance Index		SVRI	-														
Oxygen Extraction		ExO2	%														
Oxygen Saturation		SeO2	%														
Respiratory Frequency		Resf	l/min														
Arterial PCO2		PaCO2	kPa														
Arterial Oxygen tension / Fraction of Inspired Oxygen		pPi	mmHg														
Inotropische Medikation		Ino	-					1					1				
Vasodilatatorische Medikation		Dopa	-						1	1							



### 4.3 Ableitung des Diagnoseverfahrens

Eine Akzeptanz eines assistierenden Diagnosesystems von Ärzten hängt stark davon ab, ob die Entscheidungsfindung für den Arzt jederzeit nachvollziehbar ist. Als beste Lösung wird diejenige favorisiert, welche das Vorgehen eines Arztes bei einer Diagnose nachbildet. Dabei wird eine Diagnose als die zweifelsfreie Zuordnung von Symptomen zu einem Krankheitsbegriff definiert [Psc72]. Wenn beispielsweise der Herzzeitvolumenindex  $CI > 4 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  beträgt, eine periphere Körpertemperatur von  $\vartheta_p < 32.5 \text{ }^\circ\text{C}$  gemessen wird und der Lungenkapillardruck  $PCWP > 10 \text{ mmHg}$  ist, dann liegt eine Herzinsuffizienz vor. Können nicht alle für eine eindeutige Zuordnung notwendigen Symptome beobachtet werden, kann eine Verdachtsdiagnose ausgesprochen werden. Für den Fall, daß ein Symptomkollektiv nicht eindeutig einem Krankheitsbegriff zugeordnet werden kann, wird im medizinischen Sinne eine Klassifizierung angestrebt.

#### 4.3.1 Definition von Risikostufen

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde im Rahmen dieser Arbeit ein automatisches Diagnosesystem entwickelt, welches für jedes der vierzehn Krankheitsbilder kontinuierlich eine Risikostufe ermittelt. Die einzelnen Risikostufen repräsentieren, wieviele Parameter eines Symptomkollektives eindeutig vorliegen. Die Anzahl der Risikostufen für die unterschiedlichen Krankheitsbilder wurden entsprechend den Spalteneinträgen in Tabelle 9 festgelegt. Kann ein für eine Diagnose notwendiger Parameter meßtechnisch nicht erfaßt werden, soll er mit Hilfe des Simulationsmodells bestimmt werden. Ist dies nicht möglich, wird der Parameter als gegeben angenommen, um bei der Diagnose die höchste Risikostufe zu erfassen. Je höher die Risikostufen sind, um so wahrscheinlicher ist, daß das jeweilige Krankheitsbild zutrifft. Somit ist eine Klassifikation des aktuellen Patientenzustandes basierend auf dem von den Ärzten definierten Regelwerk möglich. Im Falle der Hypovolämie Type 1 primär sind beispielsweise vier Risikostufen gegeben:

1. kein Verdacht
2. genau ein Symptom ist eingetreten
3. zwei von drei notwendigen Zuständen erfüllt
4. alle Parameter vorhanden.

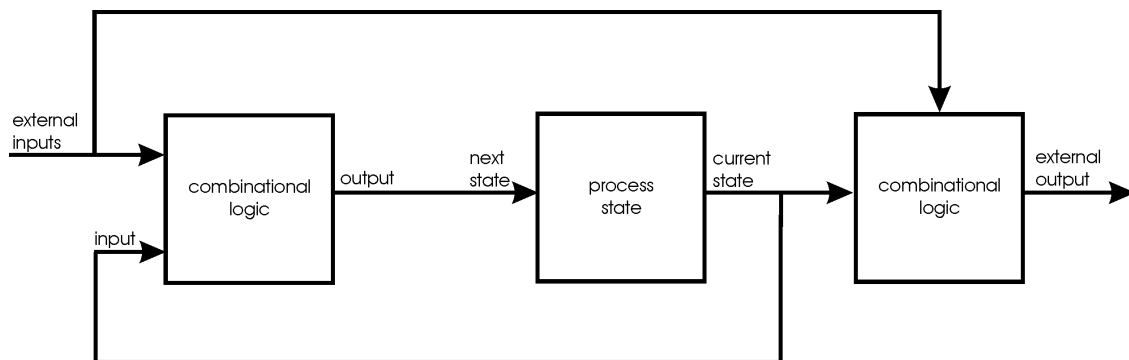
Die aktuelle Risikostufe wird graphisch mittels drei bis sechs LEDs angezeigt, wobei eine grüne LED die Abwesenheit aller Symptome angibt, eine gelbe das Vorliegen eines Parameters, orange mehr als ein Parameter aber nicht alle und eine rote LED signalisiert das Vorhandensein aller Symptome des betreffenden Krankheitsbildes.

### 4.3.2 Zustandsbasierte Diagnose

Die geforderte Notwendigkeit jederzeit die angegebene Diagnose eindeutig zu begründen, resultierte in einer Implementation eines neuartigen Diagnosesystems mittels Zustandsautomaten (state machines). Diese haben ihren Ursprung in der Digitaltechnik, wo sie zur Modellierung von speicherbehafteten Systemen eingesetzt werden [Wak99].

#### 4.3.2.1 Grundlagen von Zustandsautomaten

Für den Einsatz dieser Technik zur medizinischen Diagnose spricht, daß eine beliebige Zustandsvariable  $x$  zu jedem Zeitpunkt nur genau einen Zustand, state,  $S_i$  mit  $i = 1 \dots n$  annehmen kann. Die  $n$  Zustände  $S_i$  schließen sich gegenseitig aus und erfüllen somit die Forderung einer eindeutigen Beschreibung.



**Abbildung 20: Kombinatorische und sequentielle Systeme**

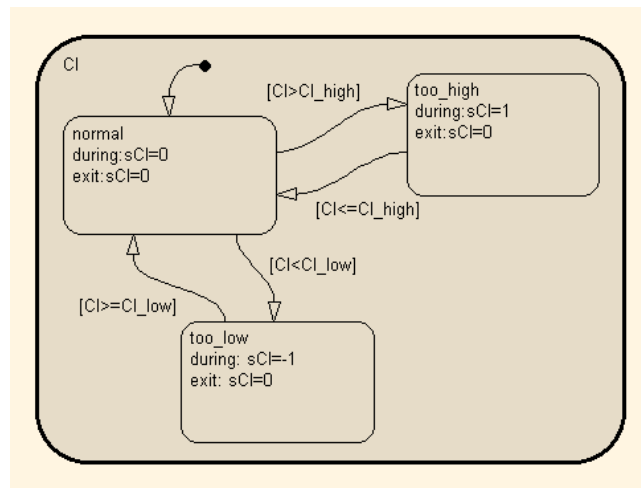
Jede Zustandsänderung einer Variablen ist mit einem Ereignis verbunden. Aus technischer Sicht stellt das Über- oder Unterschreiten eines Schwellwertes ein solches Ereignis, event, dar. Erfolgt eine Änderung des Systemzustandes, process state, lediglich auf Grund von aktuellen Daten oder Informationen, so liegt ein kombinatorisches System vor. Fließen hingegen alle vergangenen Eingangsdaten in die Änderung des Systemzustandes ein, ist ein sequentielles System gegeben.

Bei digitalen Systemen werden die Terme kombinatorische und sequentielle Logik gebraucht. Da es unmöglich ist alle vergangenen Eingangssignale zu speichern, wird von der folgenden Überlegung ausgegangen: Der Zustand eines sequentiellen Systems ist durch ein Kollektiv von Zustandsvariablen definiert, deren Werte zu jedem Zeitpunkt die gesamte Information der vergangenen Eingangssignale repräsentieren, welche zur Bestimmung des zukünftigen Systemverhaltens notwendig sind [Hel67]. Somit ist es hinreichend, den zukünftigen Systemzustand auf der Basis des aktuellen Zustandes und der neuen, aktuellen Eingangsinformationen zu bestimmen. Abbildung 20 veranschaulicht diesen Gedankengang.

#### 4.3.2.2 Implementation von Zustandsautomaten zur medizinischen Diagnose

Die Umsetzung der Diagnosen nach Tabelle 9 erfolgt in Form eines mehrschichtigen Modells. Zuerst werden die 23 Patientenparameter mittels Zustandsvariablen repräsentiert und anschließend wird jede Zustandsänderung auf den folgenden diagnostischen Modellebenen bezüglich ihrer Auswirkung auf die Risikostufen evaluiert.

Auf der ersten Ebene werden die extern erfaßten Patientenparameter ausgewertet und eindeutig einem Zustand entsprechend Tabelle 9 zugeordnet. Abbildung 21 zeigt beispielsweise die implementierte Zuordnung des Herzzeitvolumenindex *CI* zu einem der Zustände *normal*, *too\_high* oder *too\_low*. Diese basieren auf den global definierten Schwellwerten *CI\_high* und *CI\_low*.



**Abbildung 21: Beispiel der Zustandszuordnung für den Parameter Herzzeitvolumenindex**

Da ein und dieselben Parameter zur Diagnose mehrerer Krankheitsbilder herangezogen werden müssen, wurde bei der Implementierung auf eine strikte Trennung der Parameterevaluationen in der ersten Schicht von den folgenden, diagnostischen Schichten geachtet. Die Zustandsautomaten zur Auswertung der Parameter und der einzelnen Diagnosen werden ferner parallel ausgeführt. Hingegen sind die Zustände, welche die Risikostufen darstellen, so implementiert, daß zu einem Zeitpunkt immer nur ein Zustand eingenommen werden kann. Der Informationsfluß zwischen den in sich abgeschlossenen Zustandsautomaten erfolgt ereignisgesteuert. Zum Beispiel stellt ein Wechsel der Zustandsvariablen *CI* aus dem Zustand *normal* in den Zustand *too\_low* ein Ereignis dar, welches eine spezifische Nachricht *CI* an das gesamte Diagnosesystem sendet. Bei Bedarf kann diese Zustandsänderung in eine Diagnose und damit zur Ermittlung der Riskostufe übernommen werden.

Zur Reduzierung des Rechenaufwandes werden Parameterkombinationen, welche für mehrere Krankheitsbilder relevant sind, separat in einer Zwischenebene beurteilt und nur als eine Änderung in ihrer Zustandsrepräsentation weitergeleitet.

Die in dieser Arbeit ertellte Diagnoseeinheit besteht aus den folgenden sechs parallelen Zustandsautomaten

- Parameterzuordnung,
- Vorverarbeitung und
- Risikoeinschätzung der Krankheitsbilder
  - Hypovolämie,
  - Herzinsuffizienz,
  - Hypervolämie und
  - Sauerstoffuntersättigung.

Die einzelnen Diagnoseautomaten bestimmen den aktuellen Patientenzustand in Bezug auf die definierten primären und sekundären Krankheitsbilder. Exemplarisch ist in Abbildung 22 die Diagnoseeinheit für Hypovolämie dargestellt. In der oberen Schicht werden alle zur Diagnose relevanten Patientenparameter klassifiziert. Da für das Krankheitsbild Hypovolämie zwei verschiedene Symptomkollektive definiert wurden, erfolgt die Auswertung der Parameterzustände in zwei parallelen Zustandsautomaten. Jeder dieser Automaten ermittelt die aktuelle Risikostufe für das primäre beziehungsweise sekundäre Symptomkollektiv. Zusammenfassend ist in Abbildung 23 die implementierte Diagnoseeinheit mit den drei parallelen Ebenen Zustandsbestimmung der Parameter, Vorverarbeitung und Risikobestimmung zu sehen.

## **4.4 Validierung des Simulationsmodells**

Zur Validierung des entworfenen Diagnosesystems wurde eine vom Österreichischen Forschungszentrum Seibersdorf bereitgestellte Patientendatenbank herangezogen.

### **4.4.1 IMPROVE-Datenbank**

Zur quantitativen Validierung des Simulationsmodelles wurden die in Echtzeit erfaßten Patientendaten der IMPROVE-Datenbank benutzt. Diese Datenbank ist das Ergebnis des Forschungsprogramms *Improving Control of Patient Status in Critical Care* (IMPROVE), welches im Rahmen der BIOMED-1 Initiative der Europäischen Gemeinschaft (Projekt Nr. PL 921768) durchgeführt wurde [Kar97]. Die Zielsetzung war es eine umfassende und kommentierte Erfassung physiologischer Daten von Intensivpatienten vorzunehmen, diese Daten in einer standardisierten

Form als Datenbank zusammenzufassen und zur Validierung von neuen Verfahren im Bereich der biomedizinischen Signalverarbeitung heranzuziehen.

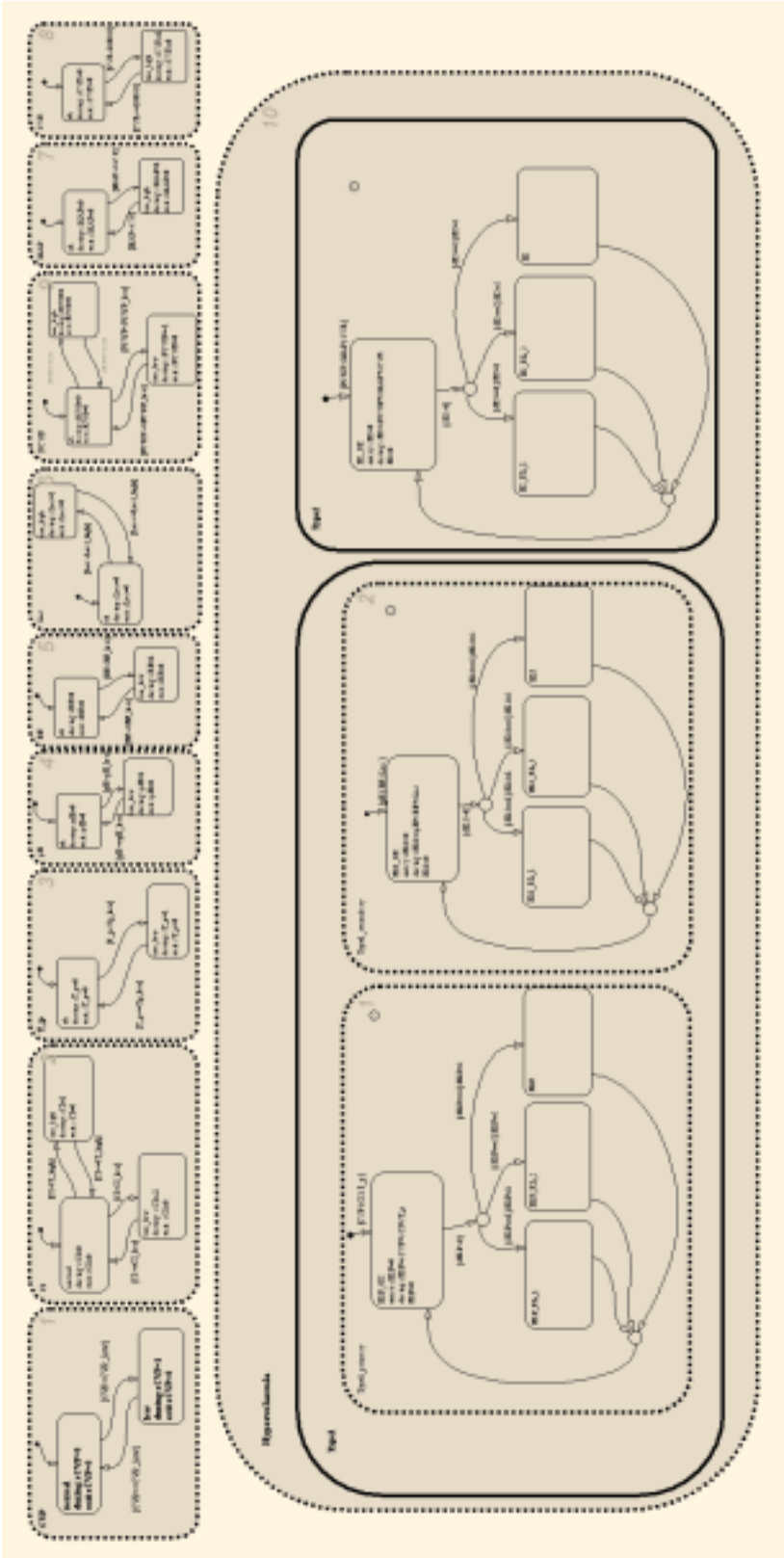


Abbildung 22: Diagnoseeinheit für Hypovolämie

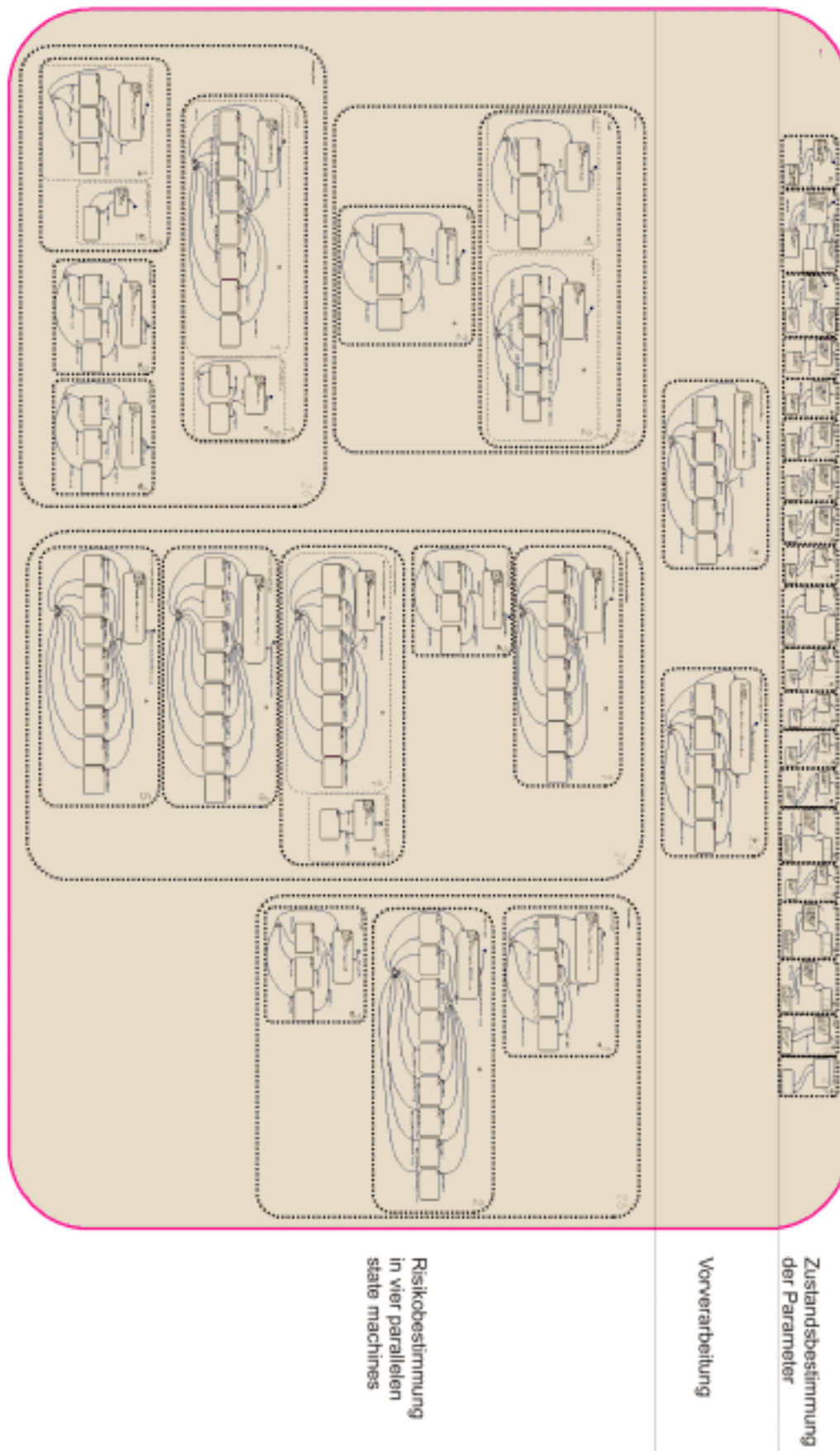
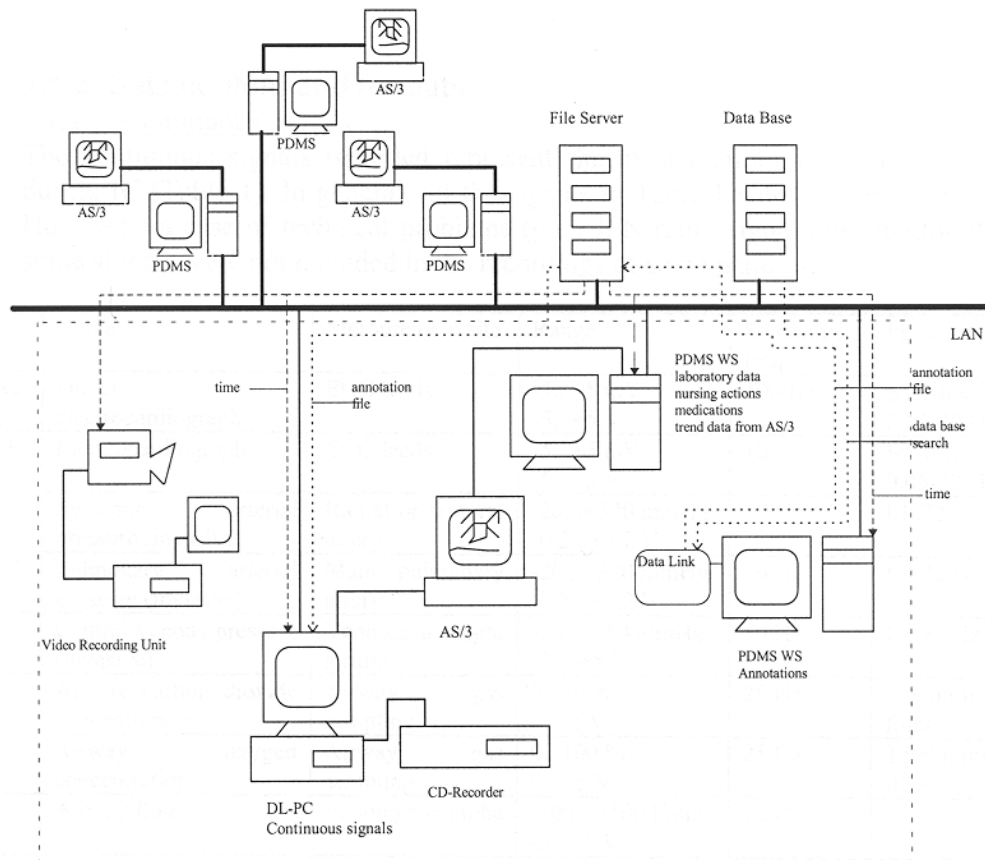


Abbildung 23: Implementierte Diagnoseeinheit



**Abbildung 24:** Datenerfassungssystem des IMPROVE-Systems [Kar97]

Die IMPROVE-Datenbank beinhaltet die Daten von 59 ausgewählten Patienten. Diese wurden jeweils mindestens 24 Stunden lang observiert und sämtliche Informationen gespeichert. Die Datenerfassung erfolgte je nach Datenquelle entweder kontinuierlich oder sporadisch zum Zeitpunkt des Auftretens. Neben der Speicherung von physiologischen Daten wurden auch alle Interaktionen, zum Beispiel jede Versorgung durch eine Krankenschwester, von einem Arzt erfaßt und zur späteren Kontrolle gefilmt.

Zur Datenerfassung wurden drei unabhängige Systeme eingesetzt (siehe Abbildung 24):

- ein PC basiertes Echtzeitsystem,
- ein klinisches Informationssystem CIMS (Clinisoft) und
- ein Videosystem zur Qualitätssicherung.

#### 4.4.1.1 Kontinuierliche Daten

Das PC basierte System wurde zur Echtzeiterfassung kontinuierlicher Daten eingesetzt, welche an Patientenmonitoren abgegriffen wurden. In Tabelle 10 sind die

physiologischen Größen aufgeführt, die standardmäßig bei jedem Patienten erhoben wurden.

**Tabelle 10:** Kontinuierliche Daten der IMPROVE-Datenbank [Kar97]

Kürzel	Name	Meßort	Meßbereich	Abtastfrequenz	Vorverarbeitung	Verzögerungszeit
Direct ECG ECG 1	Direktes Elektrokardiogramm	EKG Elektroden	-5...+5 mV -5...+5 V	100 Hz	ST-Filter 0.05-30 Hz	10 ms
ECG 2 od. 3	Elektrokardiogramm	EKG Elektroden	-5...+5 mV -5...+5 V	100 Hz	ST-Filter 0.05-30 Hz	25 ms
SAP	Systemischer arterieller Druck (invasive)	radiale oder femorale Arterie	-20...+320 mmHg -0.2...+3.2 V	50 Hz	LP 22 Hz	60 ms
PAP	Pulmonaler arterieller Druck (invasive)	pulmonale Arterie	-20...+320 mmHg -0.2...+3.2 V	50 Hz	LP 22 Hz	60 ms
CVP	Zentraler venöser Druck (invasive)	Vena cava / rechter Vorhof	-20...+50 mmHg -2...+5 V	50 Hz	LP 22 Hz	60 ms
CO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> -Konzentration in der Atemluft	Atemstrom	0...10 % 0...+5V	25 Hz	3 point median Filter	3000 ms
O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> -Konzentration in der Atemluft	Atemstrom	0...100 % 0...+5 V	25 Hz	3 point median Filter	3000 ms
AWF	Inspiratorischer-/expiratorischer Atemstrom	Endotrachealer Tubus	-100...+100 l/min -5...+5 V	25 Hz		40 ms
AWP	Druck in den Atemwegen	Endotrachealer Tubus	-20...+80 cmH <sub>2</sub> O -5...+5 V	25 Hz		40 ms

Die angegebenen Abtastfrequenzen, Vorverarbeitungsverfahren und die dadurch bedingten Verzögerungszeiten sind durch den eingesetzten Patientenmonitor vorgegeben. Die auftretenden Verzögerungszeiten wurden vor der Übernahme der individuellen Datensätze in die IMPROVE-Datenbank eliminiert, so daß alle kontinuierlichen Daten synchron vorliegen. In Ausnahmefällen können Datensätze allerdings auf Grund von technischen Problemen oder anderen Gründen fehlen oder fehlerbehaftet sein. Von den aufgeführten Größen können die folgenden für die Validierung des Simulationsmodells unmittelbar benutzt werden:

- Kohlendioxidkonzentration in der Atemluft
- Sauerstoffkonzentration in der Atemluft
- Atemluftstrom
- endotrachealer Druck.

Zur Diagnose der Krankheitsbilder sind die folgenden Daten relevant:

- systemischer arterieller Druck,
- pulmonaler arterieller Druck und
- zentraler venöser Druck.



Stehen alle sieben Parameter zur Verfügung, entspricht dies einem Datenaufkommen von  $10.8 \text{ MByte} \cdot \text{h}^{-1}$  an kontinuierlichen Daten.

#### 4.4.1.2 Sporadische Daten

Das klinische Informationssystem diente zur Speicherung einmalig erfaßter sowie ereignisbasierter Daten wie

- den Stammdaten der Patienten,
- den von dem Patientenmonitor erzeugten Trenddaten (zeitliche Mittelwerte),
- den Laborwerten,
- den ärztlichen Aufzeichnungen und
- den krankenschwägerischen Aktionen.

Insgesamt sind 390 Trend- und Laborwerte aufgeführt. Allerdings wurden nicht alle Daten für jeden Patienten erfaßt. Lagen keine Meßwerte vor, so wurden bei der Simulation Standardwerte verwendet und bei der Diagnose vom worst-case ausgegangen. Konnte ein eindeutiger Trend ermittelt werden, wurde dieser fortgeführt, wenn nicht wurde der zuletzt verfügbare Wert beibehalten.

Neben den 129 Pflegeaktivitäten sind die 330 ärztlichen Aufzeichnungen und Diagnosen von besonderer Bedeutung, da diese eine Referenz für das entworfene Diagnosesystem darstellen.

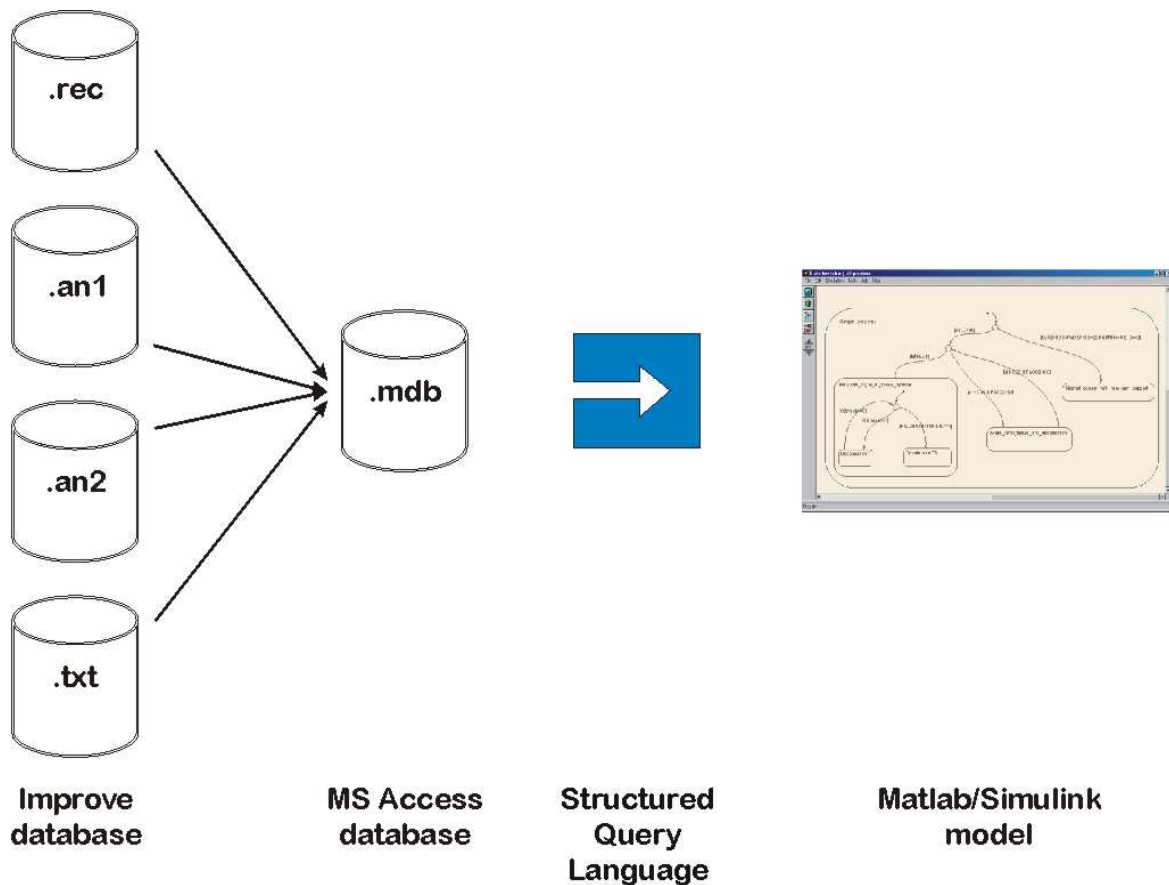
#### 4.4.2 Einbindung in das Diagnosesystem

Um die IMPROVE-Datenbank zur Validierung des Diagnosesystems einsetzen zu können, mußte vorher eine Datenextraktion erfolgen. Die pro Patient gespeicherten Daten liegen jeweils in vier separaten Dateien vor:

- .rec kontinuierliche Daten nach Tabelle 10
- .an1/.an2 sporadische und aufbereitete Daten, Diagnosen
- .txt freiform Anmerkungen des beobachtenden Arztes.

Da zur Validierung nicht alle Datensätze benötigt wurden und um das Datenaufkommen zu minimieren, erfolgte im Vorfeld der Simulation eine Extraktion der benötigten Patientendaten. Es wurden dazu zwei verschiedene Ansätze verfolgt: im Ersten wurden die Patientendaten in eine MS Access Datenbank überführt und jeweils mittels einer SQL Abfrage an das Matlabmodell weitergeleitet, siehe Abbildung 25. Diese Realisierung hat den Vorteil eines flexiblen Zugriffs auf die Datensätze ausgewählter Patienten, wurde aber auf Grund des langsamen Datentransfers letztendlich verworfen. Anstelle des Datenbankansatzes wurden die benötigten Patientendaten mit Hilfe von speziellen Matlabroutinen aus den

IMPROVE Dateien ausgelesen und als Matlabdatensätze patientenindividuell gespeichert.

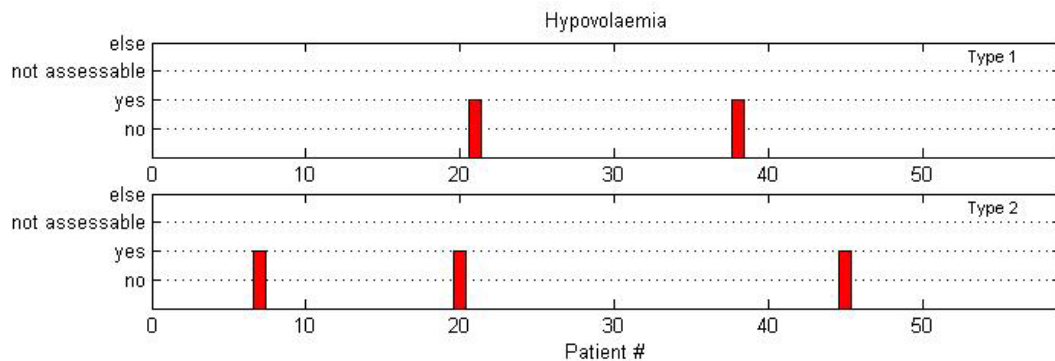


**Abbildung 25: Datenfluß zwischen der IMPROVE-Datenbank und Matlab/Simulink**

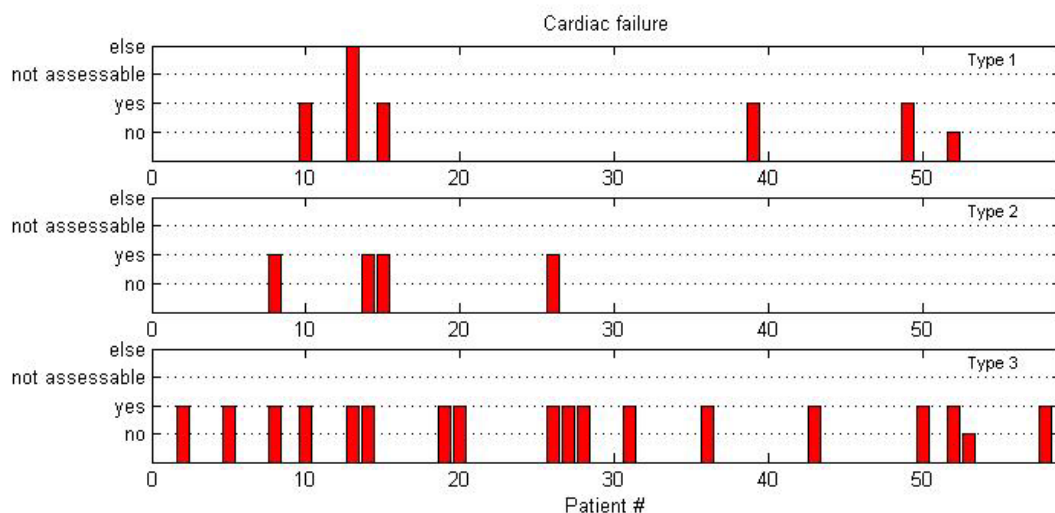
Vor einem Simulationslauf werden zuerst die benötigten Startwerte mit den in Kapitel 2 und 3 angeführten Standardwerten initialisiert. Anschließend werden die Patientendaten eingelesen, wobei gegebenenfalls bei Vorhandensein von patientenspezifischen Daten die Standardwerte überschrieben werden. Zur Synchronisation des Patientenmodelles mit den realen Daten und um den Anforderungen des Stateflow Modules gerecht zu werden, muß die Simulation mit einer festen Schrittweite durchgeführt werden. Die Simulationsschrittweite orientiert sich an der höchsten Abtastrate, normalerweise  $f = 50\text{Hz} \Rightarrow t = 0.02\text{ sek}$ , siehe auch Tabelle 10.

Da die IMPROVE Datenbank in dem realen Umfeld einer Intensivstation erstellt wurde, zeigt sie die Schwächen und Stärken des alltäglichen Einsatzes. Unter anderem fehlen Datensätze komplett oder Parameter konnten nur sporadisch erfaßt werden. Ferner traten die im Vorfeld angenommenen Krankheitsentwicklungen oftmals nicht ein, so daß die erhofften Diagnosen nicht gestellt werden konnten

und somit nicht zur Validierung zur Verfügung stehen. In Abbildung 26 bis Abbildung 29 wurde aus der IMPROVE Datenbank extrahiert, bei welchem Patienten eine Diagnose bezüglich der vier Krankheiten existiert.



**Abbildung 26: Patienten mit Diagnose Hypovolämie**

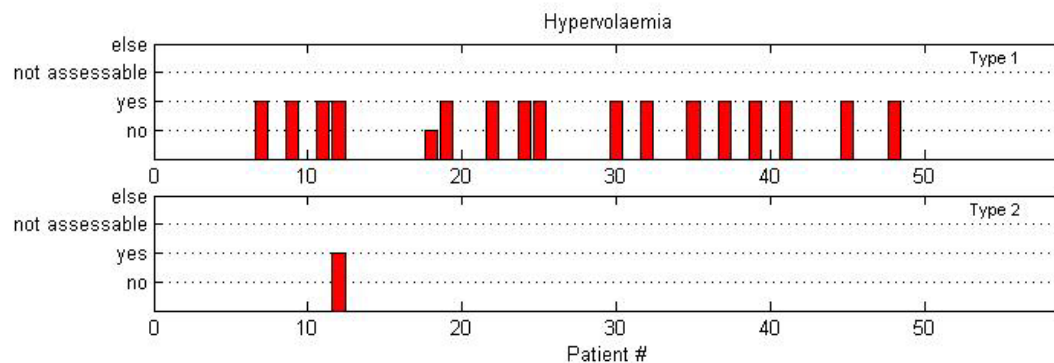


**Abbildung 27: Patienten mit Diagnose Herzinsuffizienz**

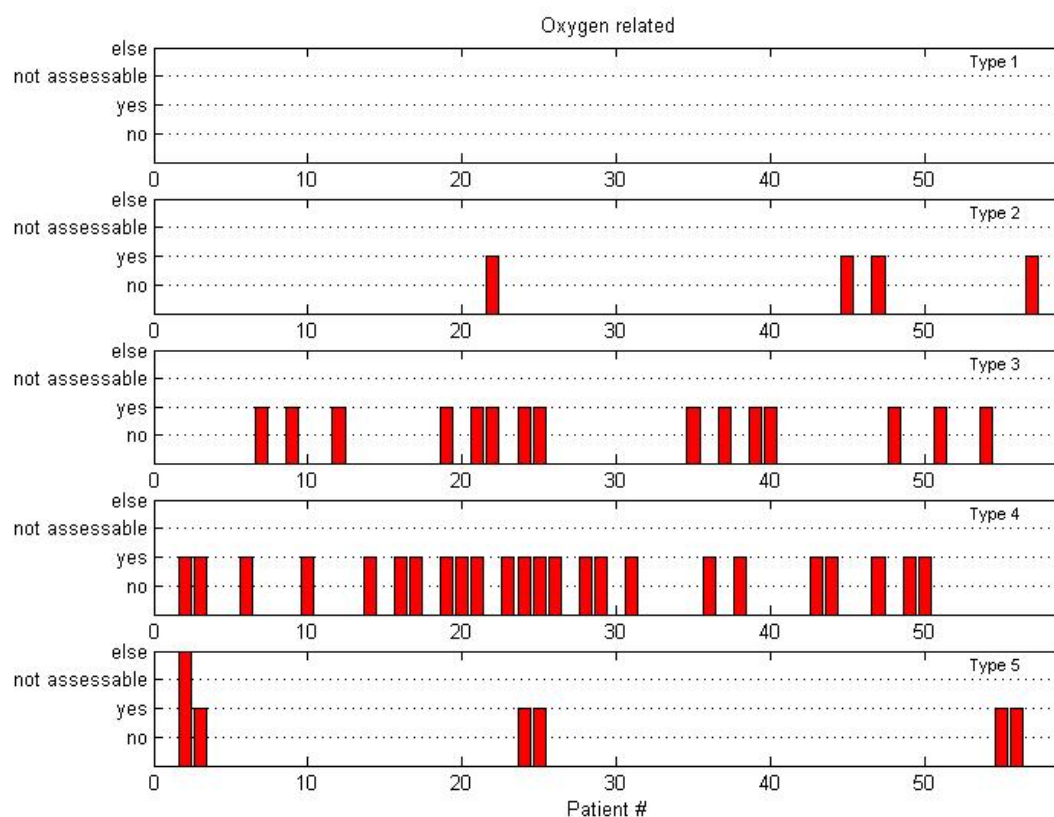
Hypovolämie wurde in vier Fällen diagnostiziert, jeweils zweimal Typ 1 und Typ 2. Bei 26 Patienten wurde Herzinsuffizienz festgestellt. Mit 50 % der Fälle stellt Typ 3 dabei die Mehrheit.

Neben Hypovolämie repräsentiert Hypervolämie mit 17 Diagnosen das dritthäufigste Krankheitsbild.

In 49 Fällen wurde die Diagnose Sauerstoffunterversorgung gestellt. In dieser Häufigkeit spiegelt sich die Tatsache wieder, daß diese Diagnose mit fünf unterschiedlichen Symptomkollektiven die meisten Krankheitsbilder erfaßt.



**Abbildung 28: Patienten mit Diagnose Hypervolämie**



**Abbildung 29: Patienten mit Diagnose Sauerstoffunterversorgung**

#### 4.4.2.1 Fallbeispiel der Validierung

Die Vorgehensweise zur Validierung des Diagnosesystems wird exemplarisch an dem Datensatz des Patienten KUO0009A erläutert. Entsprechend Abbildung 28 und Abbildung 29 werden die Diagnosen Hypervolämie Typ 1 und Sauerstoffunterversorgung Typ 3 erwartet. Die extrahierten Patientendaten sind in Abbildung 30 und Abbildung 31 mit den jeweiligen Schwellwerten für einen Zeitraum von 24

Stunden angeführt. Bei diesem Patienten wurden keine Meßwerte für die arterielle Sauerstoffsättigung  $SaO_2$  und die Urinabgabe  $Urout$  erfaßt. Da die Parameter  $DO_2$  und  $VO_2$ , Sauerstoffversorgung und -verbrauch, als Verhältnis beurteilt werden, sind keine Grenzwerte berücksichtigt. Dies gilt auch für die binären Parameter der Medikamente.

Eine Analyse dieser Daten mit dem im Rahmen dieser Dissertation entworfenen Diagnosesystem resultiert in den Risikostufen, welche in Abbildung 32 bis Abbildung 35 wiedergegebenen sind.

Für das Krankheitsbild Hypovolämie Typ 1 primär konnten bis auf einen kurzen Zeitabschnitt keine relevanten Symptommerkmale ermittelt werden. Die sekundären Merkmale traten über den betrachteten Zeitraum mit einem Risikoniveau von 1-aus-5 auf. Hypovolämie Typ 2 wurde durchschnittlich mit einer 30 %igen Risikostufe erkannt. Diese Ergebnisse stehen in keinem Widerspruch zu den gegebenen ärztlichen Beurteilungen. Ein identisches Ergebnis liefert die Berechnung für die Krankheit Herzinsuffizienz.

Bei der Detektion von Hypovolämie, Abbildung 34, wird ein zeitlicher Vorsprung des assistierenden Diagnosesystems sichtbar. Die ärztliche Diagnose zeigt ein alternieren des Patienten in und aus dem Krankheitsbild Hypovolämie Typ 1. Insgesamt wird viermal ein Eintreten in diesen Krankheitszustand angegeben. Im Gegensatz zu den ärztlichen Diagnosen unterscheidet das implementierte Diagnosesystem auch primäre und sekundäre Symptomkollektive. Bei einer prozentualen Wichtung der primären Risikoeinstufung mit der der sekundären Merkmale, werden die vier Wechsel in und aus einen akuten Krankheitszustand von dem Diagnosesystem beziehungsweise dem Arzt zu den in aufgeführten Zeitpunkten erkannt. Das implementierte Diagnosesystem erkennt demnach in drei der vier Fälle den Krankheitszustand bis zu 5 min eher. In dem betrachteten Fall geht dem definierten Krankheitsbild eine circa 30 minütige Phase mit einem 60 %igen Risikolevel voraus. In diesem Beispiel ist das Diagnosesystem dem Arzt ebenbürtig.

**Tabelle 11: Detektionszeitpunkte in min**

	1		2		3		4
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
Arzt	75	158	453	663	1012	1214	1294
System	79	155	448	659	1009	1157	1291
Differenz	-4	3	5	4	3	17	3

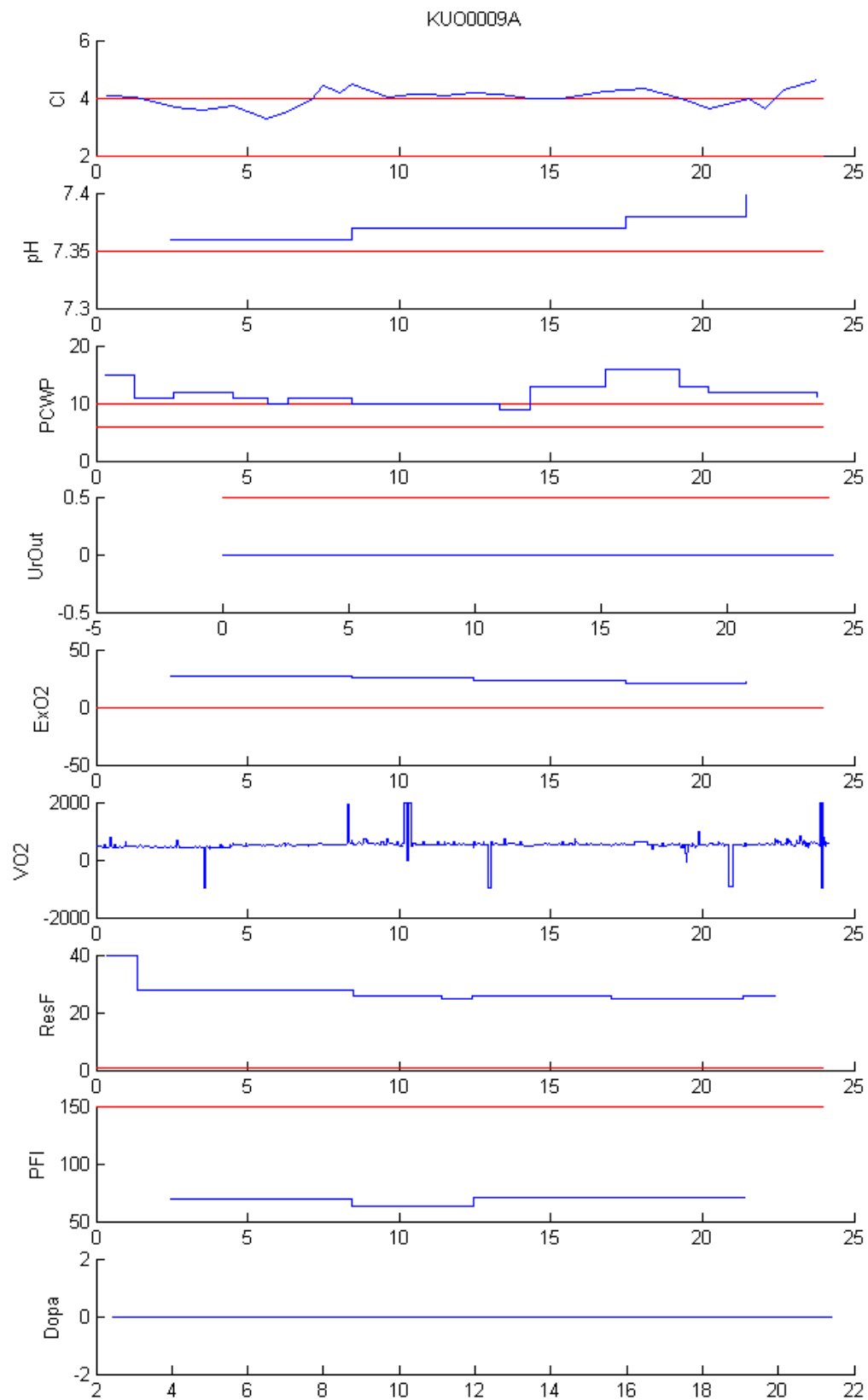


Abbildung 30: Datensatz 1 des Patienten KUO0009A (rot: Sollwerte)

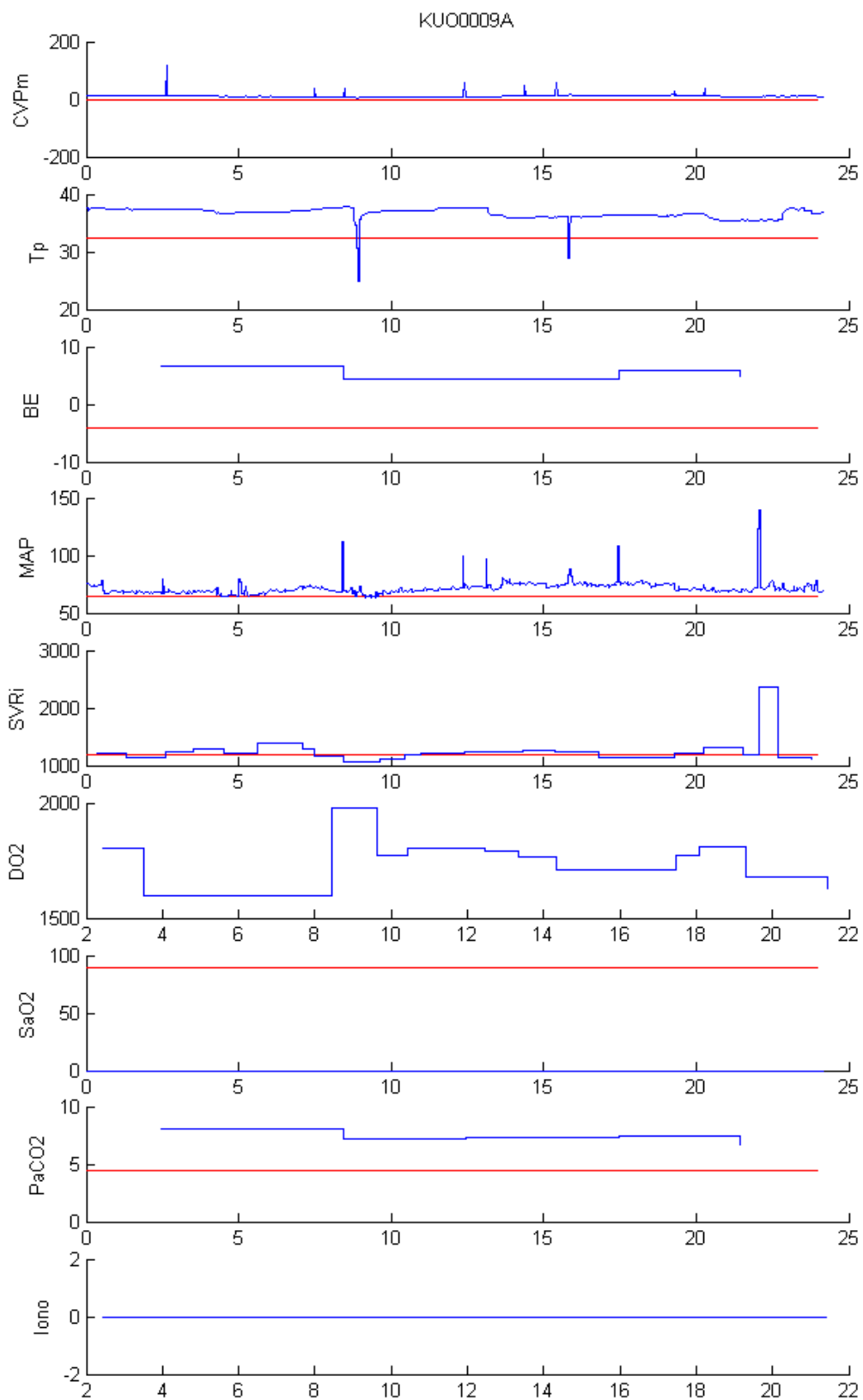


Abbildung 31: Datensatz 2 des Patienten KU00009A (rot: Sollwerte)

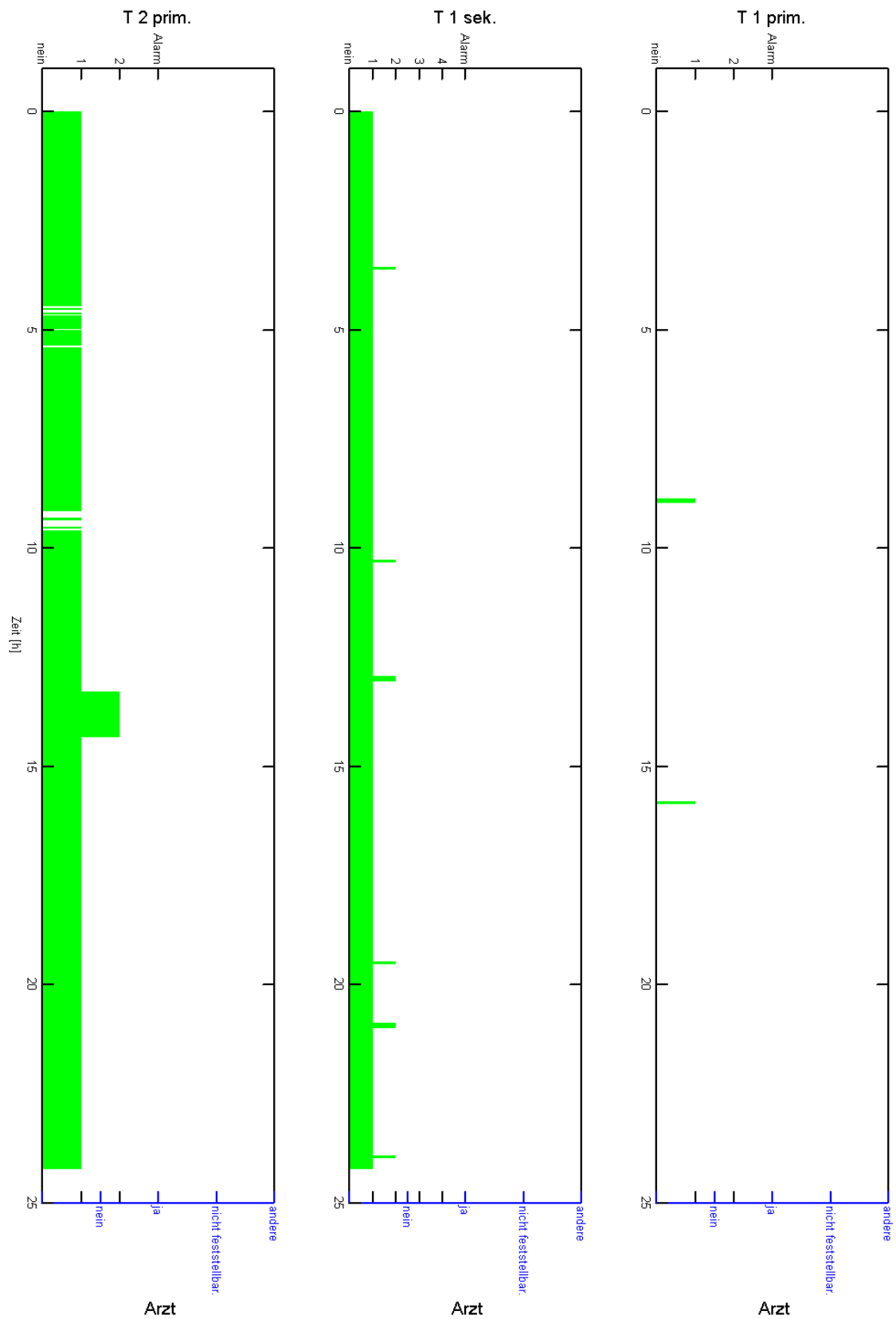


Abbildung 32: Berechnete Risikostufen und ärztliche Diagnosen (wenn vorhanden) für Hypovolämie



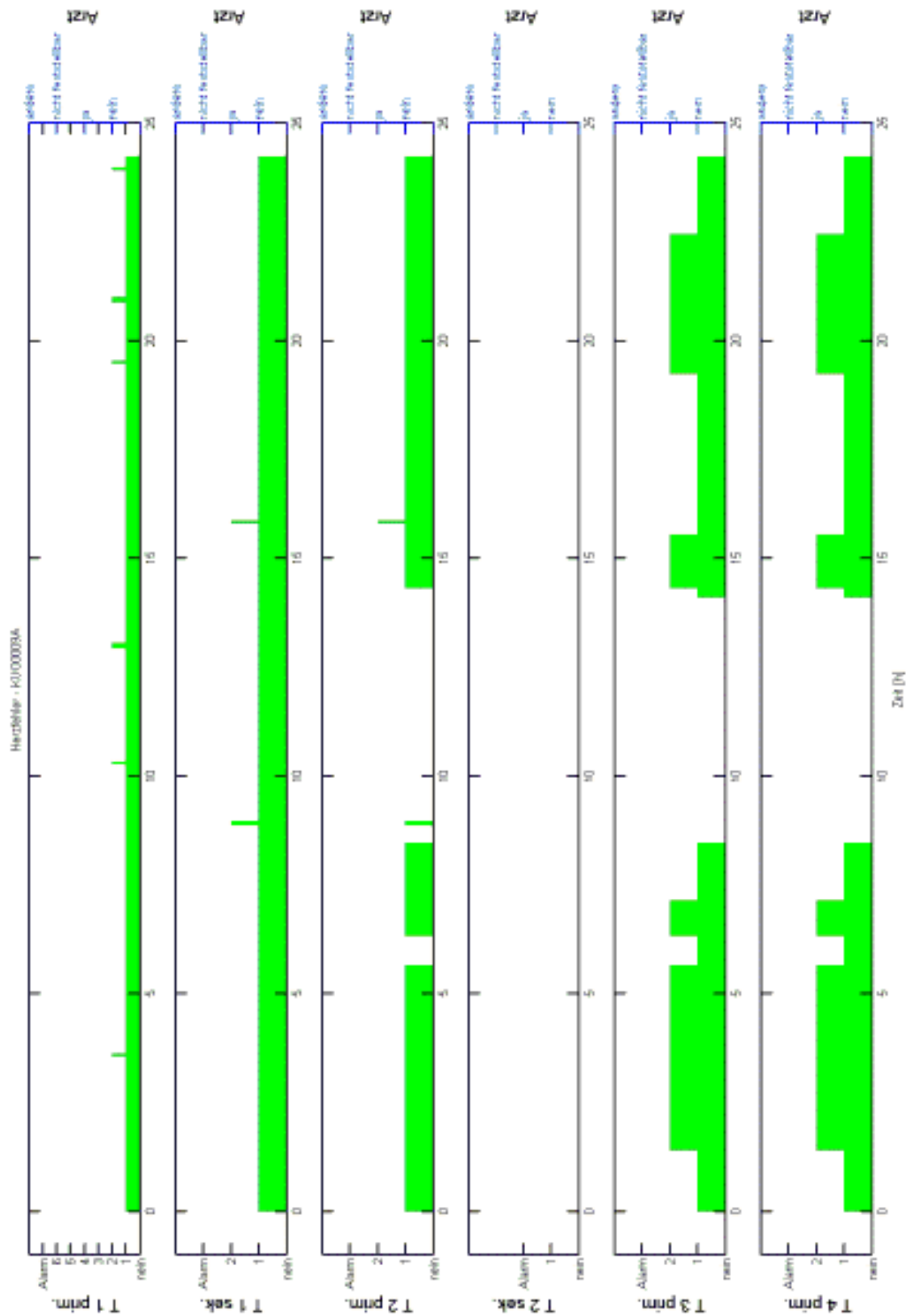


Abbildung 33: Berechnete Risikostufen und ärztliche Diagnosen (wenn vorhanden) für Herzinsuffizienz

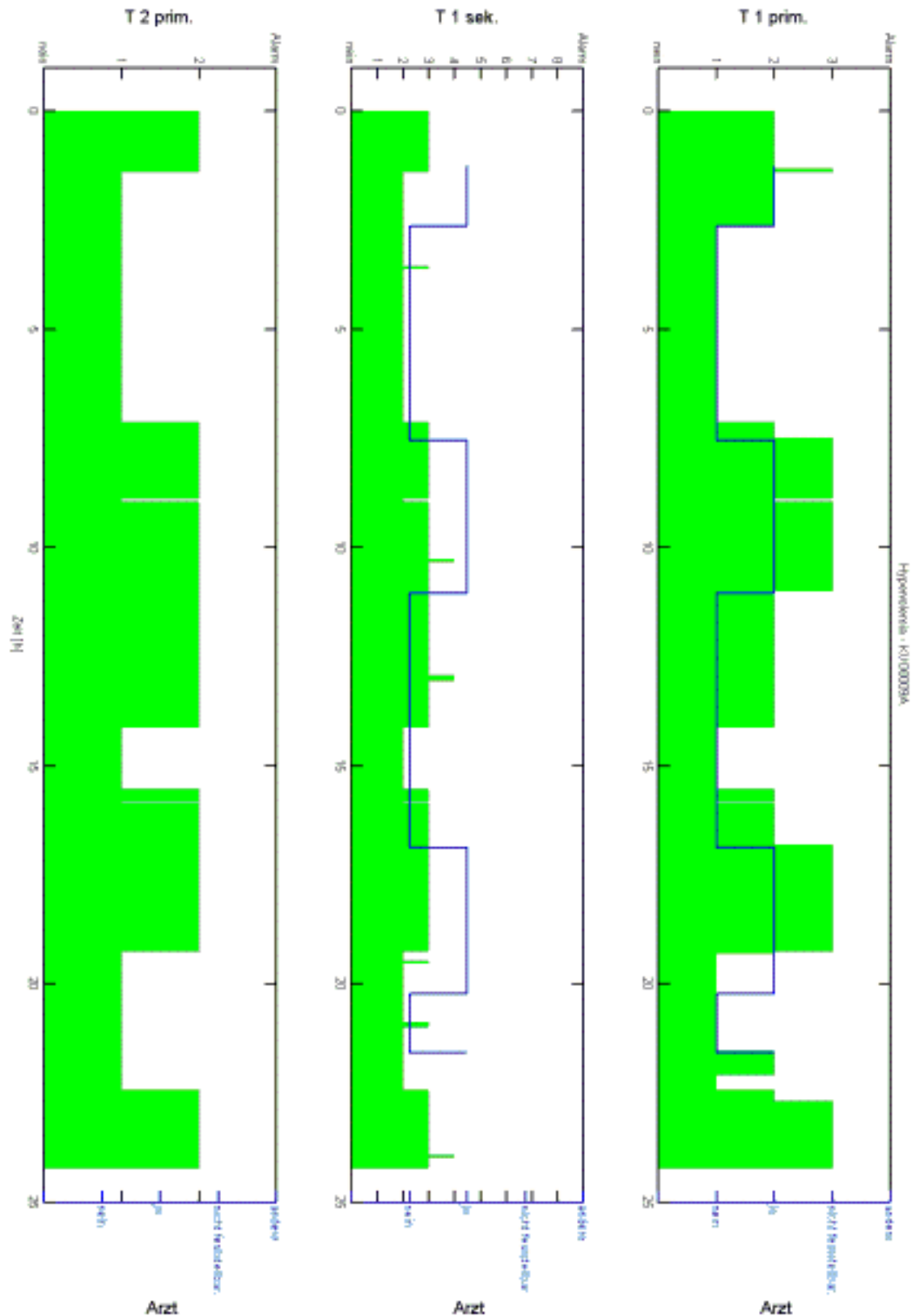


Abbildung 34: Berechnete Risikostufen und ärztliche Diagnosen (wenn vorhanden) für Hypervolämie

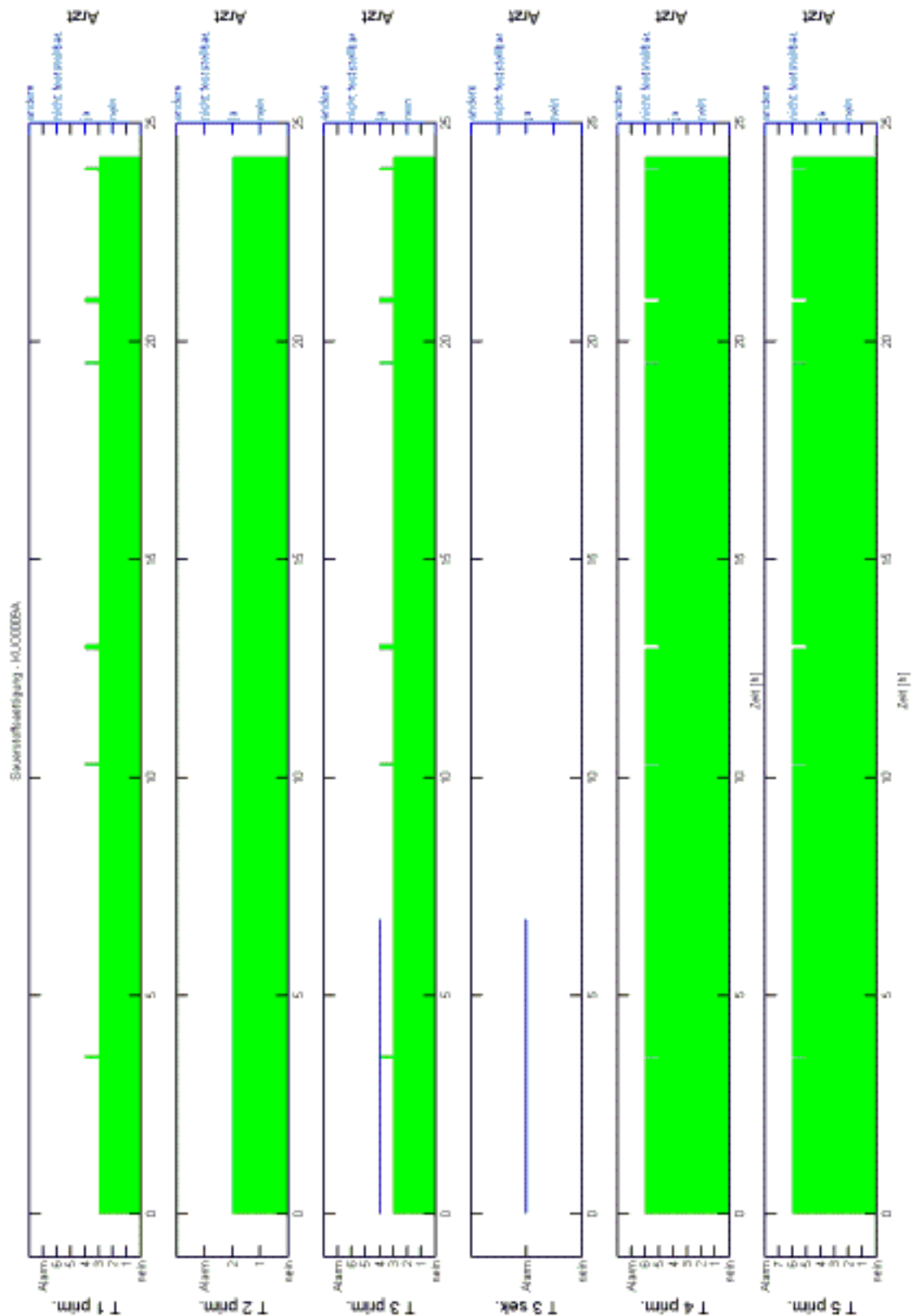


Abbildung 35: Berechnete Risikostufen und ärztliche Diagnosen (wenn vorhanden) für Sauerstoffunterversorgung

#### 4.4.3 Ergebnis der Validierung

Die Validierung des erstellten Modells erfolgte mit den aus der IMROVE Datenbank extrahierten ärztlichen Diagnosen. Diese benutzte für die Krankheitsbilder Hypovolämie, Herzinsuffizienz rechts, Herzinsuffizienz links, Hypervolämie und Sauerstoffuntersättigung die folgende, vierstufige Kodierung:

1. Krankheit nicht gegeben
2. Krankheit gegeben
3. Krankheit nicht feststellbar
4. sonstiges.

Die in Kapitel 4 eingeführten Risikostufen stellen somit eine feinere Unterteilung dar. Eine ärztliche Diagnose der Kodierung 1 entspricht dabei der Risikostufe 0 und die Kodierung 2 der höchsten Risikostufe des jeweiligen Krankheitsbildes.

Der Vergleich von den gegebenen ärztlichen Diagnosen mit den Risikoabschätzungen der Zustandsautomaten führte zu unterschiedlichen Ergebnissen. Wenn alle Parameter gegeben sind, welche das diagnostizierte Krankheitsbild prägen, kann der ärztliche Befund durch das Diagnosesystem nachvollzogen werden. Fehlt hingegen eine oder mehrere Parameter, ist es nicht möglich eine Diagnose „Krankheit gegeben“ zu verifizieren. Der Grund für diese Abweichung liegt darin, daß das Simulationsmodell nicht in der Lage ist, den Patientenzustand bezüglich des oder der fehlenden Parameter quantitativ zu berechnen. Als Ursachen für die Abweichungen wurden die folgenden Punkte herausgearbeitet:

- Die meisten Komponenten des Simulationsmodells basieren auf Erkenntnissen, welche bezüglich gesunder Menschen gewonnen wurden. Die extremen, krankheitsbedingten Abweichungen von Intensivstationspatienten stellen somit eine besondere Herausforderung für ein Simulationsmodell dar.
- Das implementierte Modell berücksichtigt nur Faktoren, welche in direktem Zusammenhang mit der menschlichen Atmung stehen. Krankheitsbedingte Störungen von anderen Prozessen wie beispielsweise der Perfusion konnten auf Grund der Komplexität der Materie nicht berücksichtigt werden.
- Es besteht eine Diskrepanz zwischen den lehrbuchmäßigen Krankheitsbeschreibungen und dem Erfahrungshorizont der diagnostizierenden Ärzte.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurde evaluiert, in wie weit ein Computermodell der menschlichen Atmung zur Diagnose einer Sauerstoffunterversorgung bei Intensivpatienten eingesetzt werden kann. Dazu wurde ein hybrides Diagnosesystem entworfen, welches aus einem Simulationsmodell der menschlichen Atmung und einem Zustandsautomaten besteht.

Das Simulationsmodell basiert auf dem aus vier Kompartimenten aufgebauten Modell von Grodins. Es wurden systematisch anatomische und physiologische Standard- und Grenzwerte für unterschiedliche Patientengruppen ermittelt. Diese wurden zur Initialisierung der Simulation sowie zur Limitierung der berechneten Größen eingesetzt. Durch die Einführung von physiologischen Grenzwerten konnte die Stabilität des ursprünglichen Modelles verbessert werden.

Es wurde für die metabolische Rate, welche die Atemgasumsetzung ausschlaggebend beeinflusst, ein Ansatz integriert, der auf dem Körpergewicht des Patienten und seiner Ernährung basiert. Diese Erweiterung ersetzte den ursprünglich konstanten Ansatz durch einen patientenabhängigen.

Um den empirischen Ansatz von Grodins zur Abschätzung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins zu ersetzen, wurden drei systematische, biochemische Ansätze implementiert und evaluiert. Durch diese Einführung konnte eine Fehlerreduktion um 12 % gegenüber der Approximation erzielt werden.

Der pathologische Zustand eines Patienten mit einer Sauerstoffunterversorgung lebenswichtiger Organe konnte auf die Krankheiten Hypovolämie, Herzinsuffizienz, Hypervolämie und Störung der Sauerstoffsättigung zurückgeführt werden. Für jede Krankheit wurden die Parameter und pathologischen Zustände ermittelt, welche das jeweilige charakteristische Krankheitsbild definieren. Es wurden 23 Parameter ermittelt, die zur Diagnose von 14 Krankheitsbildern benötigt werden. Für jedes Krankheitsbild wurde zur Diagnose eine Klassifikation in Form von Risikostufen eingeführt. Die Höhe der aktuellen Risikostufe wird durch die Anzahl der vorhandenen pathologischen Parameterzustände definiert.

Die Implementierung des Diagnosemoduls erfolgte mittels Zustandsautomaten. Es wurde ein mehrschichtiger Ansatz implementiert, welcher aus sechs parallelen Zustandsautomaten besteht.

Basierend auf dem aktuellen und den vergangenen Patientendaten wird mittels des Respirationsmodells der aktuelle Patientenzustand nachvollzogen. In Abhängigkeit von den verfügbaren und berechneten Parametern des Patienten

findet kontinuierlich eine Risikoabschätzung bezüglich der 14 Krankheitsbilder und der vier Krankheiten mittels des Diagnosemodules statt.

Die echtzeitfähige Risikoabschätzung bei vorliegenden Parametern konnte durch eine Evaluation mit den realen Patientendatensätzen der IMRPOVE Datenbank erfolgreich nachgewiesen werden. Eine Prädiktion möglicher Krankheitsbilder konnte allerdings auf Grund der vielfältigen Parameterkombinationen nicht in Echtzeit erfolgen.

## 6 Ausblick

Die in dieser Dissertation vorgestellten Implementationen können in vielfältiger Weise als Ausgangspunkt für Weiterentwicklungen benutzt werden. In erster Linie ist eine Kopplung mit anderen Simulationmodellen denkbar, beispielsweise bezüglich der Perfusion oder des Stoffwechsels. Dies würde zu einer Verbesserung der quantitativen Ergebnisse führen.

Generell ist ein auch ganzheitliches, qualitatives Simulationsmodell denkbar, welches zu Trainingszwecken benutzt werden könnte. In diesem Zusammenhang wird auch an unterschiedliche Formen der Visualisation gedacht – angefangen von einer reinen dynamischen Lungenfunktionsdarstellung bis hin zu einer Zusammenführung mit der grafischen Datenbank des Visible Human Projektes. Dieser Gedanke wird zur Zeit am Artic Region Supercomputing Center der University of Alaska Fairbanks evaluiert. Ziel ist es eine virtuelle, 3-dimensionale dynamische Lunge in dem gegebenen virtuellen Raum zu erzeugen.

Auf der diagnostischen Seite bietet es sich an, die Zustandsautomaten als Hardwaremodule zu implementieren. In Verbindung mit existierenden Prozessormodellen, wie beispielsweise dem Sun SPARC Abkömmling Leon, könnten kostengünstige und leistungsfähige Systeme entwickelt werden, welche eine echte parallele Verarbeitung und Diagnose der Patientendaten zulassen würden.

Eine Weiterentwicklung ist auch im Bereich der Prädiktion denkbar, wenn auf entsprechende Ressourcen Zugriff besteht, welche die aufkommenden Datenmengen bewältigen können. Im Rahmen eines solchen Projektes würde sich eine Sensibilitätsanalyse bezüglich der Parameter anbieten, welche die Krankheitsbilder bestimmen.

## Anhang



---

## A Symbolverzeichnis

---

Abkürzung	Umschreibung	Einheit
Indizes		
A	Alveolar	
a	Arteriell	
B	Gehirn	
b	Blut	
E	Expiratorisch	
I	Inspiratorisch	
P	Pulmonal	
T	Gewebe	
V	Venös	
Symbol		
$A_c$	Aktivität des zentralen Chemorezeptors	
$A_p$	Aktivität des peripheren Chemorezeptors	
AZV	Atemzugvolumen	
$C_{O_2A}$	alveolare $O_2$ -Konzentration	vol. %
$C_{O_2B}$	$O_2$ -Konzentration im Gehirngewebe	vol. %
$C_{O_2T}$	$O_2$ -Konzentration im Körpergewebe	vol. %
$C_{O_{2I}}$	inspiratorische $O_2$ -Konzentration	vol. %
$C_{O_{2a}}$	$O_2$ -Konzentration des Blutes beim Lungenaustritt	vol. %
$C_{O_{2v}}$	$O_2$ -Konzentration des Blutes beim Lungeneintritt	vol. %
$C_{O_{2aB}}$	$O_2$ -Konzentration des Blutes beim Austritt aus dem Gehirn	vol. %
$C_{O_{2vB}}$	$O_2$ -Konzentration beim Eintritt in das Gehirn	vol. %
$C_{CO_2A}$	alveolare $CO_2$ -Konzentration	vol. %
$C_{CO_2B}$	$CO_2$ -Konzentration im Gehirngewebe	vol. %
$C_{CO_2T}$	$CO_2$ -Konzentration im Körpergewebe	vol. %

---

Abkürzung	Umschreibung	Einheit
$C_{CO_{2l}}$	inspiratorische $CO_2$ -Konzentration	vol. %
$C_{CO_{2a}}$	$CO_2$ -Konzentration des Blutes beim Lungenaustritt	vol. %
$C_{CO_{2v}}$	$CO_2$ -Konzentration des Blutes beim Lungeneintritt	vol. %
$C_{CO_{2aB}}$	$CO_2$ -Konzentration des Blutes beim Austritt aus dem Gehirn	vol. %
$C_{CO_{2vB}}$	$CO_2$ -Konzentration beim Eintritt in das Gehirn	vol. %
ERV	expiratorisches Reservevolumen	
$\dot{F}_{O_{2A}}$	$O_2$ -Volumenfraktion im trockenen alv. Gasgemisch	-
$\dot{F}_{CO_{2A}}$	$CO_2$ -Volumenfraktion im trockenen alv. Gasgemisch	-
$\dot{F}_{N_{2A}}$	$N_2$ -Volumenfraktion im trockenen alv. Gasgemisch	-
	totale Compliance	[cmH <sub>2</sub> O l <sup>-1</sup> ]
FRC	funktionelle Residualkapazität	
IK	inspiratorische Kapazität	
IRV	inspiratorisches Reservevolumen	
$P_{O_{2A}}$	alveolarer Partialdruck von $O_2$	[mmHg]
$P_{CO_{2A}}$	alveolarer Partialdruck von $CO_2$	[mmHg]
$P_{aw}$	Druck in den Luftwegen	[cm H <sub>2</sub> O]
$P_{mus}$	applizierter Muskeldruck	[cm H <sub>2</sub> O]
Q	Blutfluß	
$Q_B$	cerebraler Blutfluß	
RQ	Respiratorischer Quotient	
RV	Residualvolumen	
$R_{rs}$	totale Resistance	[cmH <sub>0</sub> l <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]
TK	totale Lungenkapazität	
$V_D$	Totraum	
$\dot{V}_D$	Totraumventilation	
$V_P$	alveolares Volumen	[l]

## B Original Referenzen für die IMPROVE Datenbank

### Sporadisch erfaßte Daten

ID	Abkürzung	Bezeichnung	Dimension
100	SAPs	SAP systemisch	mmHg
110	SAPm	SAP Mean	mmHg
120	SAPd	SAP Diastolic	mmHg
150	PAPs	pulmonary arterial pressure Systolic	mmHg
160	PAPm	PAP Mean	mmHg
170	PAPd	PAP Diastolic	mmHg
200	HR	Heart Rate	beats/min
210	ECG ST1	ECG ST1	mm
211	ECG ST2	ECG ST2	mm
212	ECG ST3	ECG ST3	mm
250	PB(s)	Paced Beats Set	beats/min
260	PB(m)	Paced Beats Measured	beats/min
300	Heng.fr.(m)	Respiratory Rate Measured	breaths/min
310	RRs(m)	Respiratory Rate	breaths/min
320	Ventil.fr.(s)	Respiratory Rate of Ventilator	breaths/min
330	RRv(m)	Respiratory Rate of Ventilator	breaths/min
400	Tp	Peripheral Temperature	°C
410	Tc	Central Temperature	°C
420	T1	Temperature 1.	°C
430	T2	Temperature 2.	°C
440	Taw	Airway Temperature	°C
500	ICPs	ICP Systolic	mmHg
510	ICPm	ICP Mean	mmHg
520	ICPd	ICP Diastolic	mmHg
600	NIBPs	NIBP Systolic	mmHg
610	NIBPm	NIBP Mean	mmHg
620	NIBPd	NIBP Diastolic	mmHg
700	CVPm	CVP Mean	mmHg
800	PCWP	PCWP	mmHg
900	LAPs	Left Atrial Pressure syst	mmHg
910	LAPm	Left Atrial Pressure mean	mmHg
920	LAPd	Left Atrial Pressure diast	mmHg
950	RAPs	Right Atrial Pressure syst	mmHg
960	RAPm	Right Atrial Pressure mean	mmHg
970	RAPd	Right Atrial Pressure diast	mmHg
1000	CO	Cardiac Output	l/min
2000	FiO2(s)	FiO2 Set	%
2010	FiO2(m)	FiO2 Measured	%
2100	FeO2	FeO2	%
2200	ETCO2	PETCO2	%
2210	ETN2O	End Tidal N2O	%
2220	ETAA	End Tidal Anaesthetic Agent	%
2300	FiCO2	FiCO2	%
2310	FIN2O	Inspired N2O	%
2320	FIAA	Inspired Anaesthetic Agent	%
2400	VT(s)	VT Set	ml
2410	VT(m)	VT Measured	ml

ID	Abkürzung	Bezeichnung	Dimension
2420	VTI(m)	Vol Tidal Insp Measured	ml
2430	VTE(m)	Vol Tidal Exp Measured	ml
2500	S <sub>max</sub> .d.MV	VE Set	l/min
2510	Exp.min.vol.	VE Measured	l/min
2600	PEEP1(s)	PEEP Set 1	cmH2O
2610	PEEP2(m)	PEEP Measured 1	cmH2O
2620	PEEP2(m)	PEEP Set 2	mmHg
2630	PEEP2(m)	PEEP Measured 2	mmHg
2700	Ti(s)	Ti Set	s
2710	Ti(m)	Ti Measured	s
2800	Te(s)	Te Set	s
2810	Te(m)	Te Measured	s
2900	I:E(s)	I:E Set	
2910	I:E(m)	I:E Measured	
3000	Pao(mean)	Pao(mean)	cm H2O
3100	Pp(s)	Pressure Peak Airway Set	cm H2O
3110	Pp(m)	Pressure Peak Airway Measured	cm H2O
3200	Plat	Plateau Pressure	cm H2O
3300	Pmin	Minimum Pressure	cm H2O
3500	C	Compliance	ml/cm H2O
3600	R	Resistance	cm H2O/(l/s)
3700	MVs(m)	Spont. Minute Volume	l/min
3710	Fmax(s)	Max. Inspiratory Flow Set	l/min
3720	TL(s)	Triggerlevel Set	mmHg
3730	ASB(s)	ASB Set	mmHg
3740	BIPAPp1(s)	BIPAP-P Level 1 Set	mmHg
3750	BIPAPt1(s)	BIPAP Leveltime 1 Set	s
3760	BIPAPp2(s)	BIPAP Level 2 Set	mmHg
3770	BIPAPt2(s)	BIPAP Leveltime 2 Set	s
3780	Ta(s)	Apnoea Time Set	s
3790	TachyRR(s)	Tachynoea Warning Set	breaths/min
3800	Tachyt(s)	Tachynoea Warning Set	s
4000	SpO2	Periferic Oxygen Saturation	%
4050	IRAMP	Infrared Amplitude	V
4100	PP	PP	beats/min
4200	SvO2(m)	Mixed Venous Oxygen Saturation	%
4300	ShO2	Hepatic Venous Oxygen Saturati	%
5000	VO2(m)	Oxygen Consumption Measured	ml/min
5100	VCO2(m)	VCO2 Measured	ml/min
5200	RQ(m)	RQ Measured	
5300	EE(m)	EE Measured	kcal
5500	Pbar	Barometric Pressure	mmHg
6000	Finf	Infusion rate of pump	ml/h
10000400	Paino	Paino	kg
10000500	VTst	Static VT	ml
10000600	Pst	Static Pressure	cmH2O
10000700	PEEPtot	Total PEEP	cmH2O
10010000	Virtsam <sub>max</sub> ,r <sub>max</sub>	Urine Output	ml
10010010	Dia+filt	Periodic effluent entry	ml
10010020	Suodos/h	Periodic prisma filtraatio/h	ml/h
10014000	Neste po.	Neste po.	ml
10014100	Fluid in 2	Fluid in 2	ml
10014200	Fluid in 3	Fluid in 3	ml
10014300	Fluid in 4	Fluid in 4	ml

ID	Abkürzung	Bezeichnung	Dimension
10014400	Fluid in 4	Fluid in 5	ml
10015000	Uoc	Virtsa	ml
10015010	Dia+filt/cum	Cumulative effluent output	ml
10015020	Suodos/cum	Cumulative prisma suodos	ml
10016040	Boc	Cum blood out	ml
10017100	Kum NML erite	Kum. maha m <sub>,,,r,,</sub>	ml
10017300	Kum likvor m <sub>,,,r,,</sub>	Kum. likvor m <sub>,,,r,,</sub>	ml
10017500	Kum. suolineste m <sub>,,,r</sub>	Kum. suolineste m <sub>,,,r,,</sub>	ml
10017700	Kum uloste m <sub>,,,r,,</sub>	Kum. uloste m <sub>,,,r,,</sub>	ml
10017800	Oksenn./ret.	Oksenn./ret.	ml
10017900	Cum fluid out 2	Cum fluid out 2	ml
10018000	Uloste(cum)	Cum fluid out 3	ml
10018100	Cum fluid out 4	Cum fluid out 4	ml
10018200	Cum fluid out 5	Cum fluid out 5	ml
10019000	Nesteet po.cum	Cum fluid in 1	ml
10019100	Cum fluid in 2	Cum fluid in 2	ml
10019200	Cum fluid in 3	Cum fluid in 3	ml
10019300	Cum fluid in 4	Cum fluid in 4	ml
10019400	Cum fluid in 5	Cum fluid in 5	ml
10020000	Uoh	Hourly Urine Output	ml/h
10020010	Dia+filt/h	Hourly effluent output rate	ml/h
10020020	Suodos keski/h	Hourly prisma filtraatio, lask	ml/h
10021040	Boh	Hourly blood out	ml/h
10022100	Gastric loss/h	Hourly gastric loss	ml/h
10022300	Liquor out/h	Hourly liquor out	ml/h
10022500	Intestinal loss/h	Hourly intestinal loss	ml/h
10022700	Feces out/h	Hourly feces out	ml/h
10022800	Fluid out 1/h	Hourly fluid out 1	ml/h
10022900	Fluid out 2/h	Hourly fluid out 2	ml/h
10023000	Fluid out 3/h	Hourly fluid out 3	ml/h
15001000	Intub syvyys	Intubaatioputken syvyys	cm
15001001	Intub kuffi	Intubaatioputken kuffin ilma	ml
15001002	Intub halkaisija	Intubaatioputken halkaisija	mm
15001010	Trakeost koko	Trakeaostomiaputken koko	mm
15001011	Trakeost kuffi	Trakeaostomiaputken kuffi	ml
15001020	KLK syvyys	Keskuslaskimokatetrin syvyys	cm
15001030	SG syvyys	Schwann-Ganz syvyys	cm
15001060	SeBI syvyys	Sengstaken syvyys	cm
15001061	SeBI yl <sub>,,</sub> bal	Sengstaken yl <sub>,,</sub> balonki	ml
15001062	SeBI alabal	Sengstaken alabalonki	ml
15001063	SeBI yl <sub>,,</sub> paine	Sengstaken yl <sub>,,</sub> bal paine	mmHg
15001064	SeBI vetopaino	Sengstaken vetopaino	g
15001065	SeBI imu	Sengstaken imun m <sub>,,,r,,</sub>	cmH2O
15001070	Transu koko	Transuretraalisen koko	
15001080	Pleura teho	Pleuraimun teho	cmH2O
15001081	PeakP	Airway pressure	cmH2O
15001082	Press supp.	Press.support	cmH2O
15001083	Infusio	Infusio	
15001088	CVVH	CVVH-suodos	ml
15001089	Ecmofl.	Ecmoflow	l/min
15001090	PHi	pH intramucosal	pH
15001091	DO2(K)	DO2(K)	ml
15001092	PHi(man)	pH Intramucosal	pH
15001093	O2-Flow	O2-Flow	l/min

ID	Abkürzung	Bezeichnung	Dimension
15001094	Gas temp	Gas temperature	Aste C
15001095	Biopumppu	Biopumppu	rpm
15001098	ETCO2(m)	ETCO2(m)	%
15001105	Venapaine	Venapaine	mmHg
15001107	Verivirtaus	CVVH:n pumpun verivirtaus	ml/min
15001168	NO2	typpidioksidi	ppm
15001169	NO	Typpioksidi	ppm
15001176	tonopCO2	Mahan limakalvon hiilidioksidi	kpa
15001196	FiO2(imu)	FiO2 imujen yhteydessä,,	%
15001227	Promille	Uloshengityksen etanoli m <sub>1000</sub> ,r <sub>1000</sub> ,,	promillea
15001236	Bal.tavoite	CVVH:n balanssi tavoite	ml/h
15001238	Dialysaatti	Dialyysinesteen nop./h	ml/h
15001243	Korvaus	CVVH:n (prisma) huuhtelu/h	ml/h
15001244	Patr. paine	CVVH:n (pris.) patruunan paine	mmHg
15001246	Bal tot cvvh	CVVH totaali balanssi	ml
20000000	Calc. balance	Calculate balance	
20000100	HCR	Hematocrit	0.0-1.0
20000200	aB-pO2	Arterial Oxygenation	kPa
20000300	aB-pH	Arterial pH	0-14
20000400	P -Na	Plasma Sodium	mmol/l
20000500	P -K	Plasma Potassium	mmol/l
20000600	s-Crea	Serum Creatinine	æmol/l
20000700	B-Leuk	White Blood Count	x1000/mm3
20000800	aB-HbO2	aB-Oksihemoglobiini	%
20000900	aB-Hb	aB-Hemoglobiini	g/l
20001000	vB-HbO2	vB-Oksihemoglobiini	%
20001100	vB-pO2	Mixed Venous Oxygenation	kPa
20001200	aB-CO2	aB-CO2	kPa
20002000	vB-BE	vB-BE	
20002100	B-Tromb	Tromb.	x1000/mm3
20002200	CRP	CRP	
20002300	S-Urea	S-Urea	mmol/l
20002400	S-Ca	S-Ca	mmol/l
20002500	fS-Pi	fS-Pi	mmol/l
20002600	ALAT	ALAT	U/l
20002700	AFOS	AFOS	U/l
20002800	Bil	Bil	æmol/l
20002900	P -TT-TT	P -Tromboplastiiniaika	%
20003000	B-Glu	B-Glu	mmol/l
20003100	Glustix	Glustix	mmol/l
20003200	U-Na	U-Na	
24000120	B -ERYTROSYYTIT	B -Eryt	*E12/l
24000150	E -MCV	E -MCV	fl
24000160	E -MCH	E -MCH	pg
24000170	E -MCHC	E -MCHC	g/l
24000190	S-KREATIINI	S -Krtiin	æmol/l
24000200	B -LASKO	B -La	mm/h
24000210	S-CK	S -CK	U/l
24000220	S-CK-MB	S -CK-MB	U/l
24000230	S -MAGNESIUM	S -Mg	mmol/l
24000240	P -TT-NT	P-Tromboplastiiniaika	%
24000250	S -VERIRYHMŽVASTA-AI	S -VerAB-O	
24000260	B -VEREN SOPIVUUSKOE	B -XKoe	

ID	Abkürzung	Bezeichnung	Dimension
24000290	AB-HCO3	sHCO3	mmol/l
24000292	VB-sHCO3	vB-sHCO3	mmol/l
24000300	VB-pCO2	pCO2	kPa
24000320	P -APTT	P -Tromboplastiiniaika, aktivo	
24000330	S -ASAT	S -Aspartaattiaminotransferaas	U/l
24000340	S -Alb	S -Albumiini	g/l
24000350	U -Osmol	U -Osmolaliteetti	mosm/kg
24000360	fS-Trigly	fS-Triglyseridit	mmol/l
24000370	S -GT	S -Glutamyyli transferaasi	U/l
24000380	P -Fibr	P -Fibrinogeeni	g/l
24000400	Li-Gluk	Li-Glukoosi	mmol/l
24000410	Li-Prot	Li-Proteiini	mg/l
24000412	Li-Leuk	Li-Leuk	
24000414	Li-Eryt	Li-Eryt	
24000416	Li-UN„k“-O	Li-UN„k“-O	
24000600	AB-BE	Base Excess	mmol/l
24000620	vB -pH	vB-Happamuustase	
24000630	Pt-t	Pt-I„mp”tila	C
24000635	Pt-Vuotai	Pt-Vuotoaika	min
24000640	Hb	Hemoglobine	g/l
24000650	SaO2	Arterial Oxygen Saturation	%
24000660	AB-O2-Vol	aB-Happikyll„steisyys	%
24000670	VB-Hb	vB-Hemoglobiini	g/l
24000680	SvO2(l)	Mixed Venous Oxygen Saturation	%
24000690	VB-O2-Vol	vB-Happikyll„steisyys	%
24000700	AV-O2Ero	AV-Happipitoisuus	ml O2/l
24000710	S -LD	S-Laktaattidehydrogenaasi	iu
24000730	Neutr	B-Neutrofiilit	
24000740	Lymf	L-Lymfosyytit	
24000750	Baso	B-Basofiiliset leukosyytit	
24000760	Monos	B-Monosyytit	
24000770	Eos	B-Eosinofiilit	
24000800	U -Amyl	U -Amylaasi	
24000805	S -Amyl	S -Amylaasi	
24000810	DU-K	dU-Kalium	
24000820	DU-Urea	dU-Urea	
24000830	U -K	U -Kalium	
24000840	U -Na	U -Natrium	
24000850	U -Tutk-2	U -Tutkimus 2	
24000900	fB-Laktaat	fB-Laktaatti	
24000910	P -AT3	P-Antitrombiini III	%
24000920	S -Bil-Kj	S-Bilirubiinikonjugaatit	
24001000	S -Tobra	S -Tobramycin	
24001010	S -Vancom	S -Vancomycin	
24001020	S -Teofyl	S -Teofyllamin	
24001030	S -Paras	S -Parasetamoli	
24001040	S -Etgly	S -Etyleeniglykoli	
24001050	S -Digoks	S -Digoksiini	nmol/l
24001051	APTT	Tromboplastiiniaika	sek.
24001053	ECO2	Ecmo CO2	%
24001056	S-Cl	S-Kloridi	mmol/l
24001057	S-Prot	S-Proteiini	g/l
24001059	fP-Ca	fP-Ca	mmol/l
24001060	fP-Ca-ion	fP-Ca-ion	mmol/l

ID	Abkürzung	Bezeichnung	Dimension
24001061	tU-Soker-0	tU-Sokerivirtsa (p,iv,)	
24001064	Hemochr.(pot)	Hemochron	sec.
24001065	P -TT-INR	P -TT-INR	
24001066	P -NT-INR	P -NT-INR	
24001067	Hemochr.(patr)	Hemochron (patruuna)	sec.
24001068	S -Fenyt	S -Fenytoiini	umol/l
24001069	DU-Prot	dU-Proteiini	mg
24001070	S -Netil	S -Netilmysiini	mikrog/l
24001071	E-ABORh	VERIRYHMŽ	
24001072	AB-MetHb	Methemoglobiini	%
24001074	AV-O2Ero	AV-diffrenssi	ml/l
24001075	P -AntiFXa ei toimi	P-antifaktoriX-aktiivisuus	ky/ml
24001076	P -AntiFXa	Antifaktori X	ky/ml
30000100	CHE	Chronic Health	Points
30000110	Adm. APS	Admission APS	Points
30000112	On-line APS	On-line APS	Points
30000114	Worst APS	Daily Worst APS	Points
30000120	A. APACHE	Admission APACHE-II	Points
30000130	Onl. APACHE	On-line APACHE-II	Points
30000140	W. APACHE	Daily Worst APACHE-II	Points
30000300	GCS	Glasgow Coma Score	
30001000	CI	Cardiac Index	l/min/m2
30001100	SV	Stroke Volume	ml
30001110	SI	Stoke Volume Index	ml/m2
30001150	DT	temperature difference	øC
30001200	PVR	Pulmonary Resistance	dyne*s/cm5
30001210	PVRi	Pulmonary Resistance Index	dyne*s/cm5*m2
30001300	SVR	Systemic Resistance	dyne*s/cm5
30001310	SVRi	Systemic Resistance Index	dyne*s/cm5*m2
30001400	LVSW	Left Ventricular Stroke Work	g*m
30001410	LVSWi	Left Ventricular Stroke Work I	g*m/m2
30001500	RVSW	Right Ventricular Stroke Work	g*m
30001510	RVSWi	Right Ventricular Stroke Work	g*m/m2
30001600	LCWi	Left Cardiac Work Index	kg*m/m2
30001700	RCWi	Right Cardiac Work Index	kg*m/m2
30001800	CePP	Cerebral Perfusion Pressure	mmHg
30001810	CoPP	Coronary Perfusion Pressure	mmHg
30002000	CaO2	Arterial Oxygen Content	ml O2/100 ml
30002100	CvO2	Mixed Venous Oxygen Content	ml O2/100 ml
30002200	CavO2	Arteriovenous O2 Difference	ml O2/100 ml
30002300	DO2	Oxygen Delivery	ml/min
30002400	VO2(d)	Oxygen Consumption	ml/min
30002500	ExO2	Oxygen Extraction	%
30002600	SEx	Systemic Extraction	%
30003000	Qs/Qt	Pulmonary Shunt	
30003100	PAO2	Alveolar Oxygen Tension	mmHg
30003200	AAR	Alveolar-arterial O2 Ratio	
30003300	AAD	Alveolar-arterial O2 Differenc	kPa
30003400	PFI	PaO2/FiO2	mmHg
30003500	SFI	SpO2/FiO2	%
30003600	COFick	Cont. CO (Fick)	l/min
30003700	VAcont	Cont. Alveolar Ventilation	l/min
30003800	VD/VTcont	Cont. VD/VT	
30003900	VDcont	Cont. VD	l/min



ID	Abkürzung	Bezeichnung	Dimension
30004000	DO2Fick	Cont. Oxygen Delivery (Fick)	ml/min
30004100	ExO2cont	COnt. Oxygen Extraction	
30004200	PAO2cont	Cont. Alveolar Oxygen Tension	mmHg
30004300	Qs/Qtcont	Cont. Pulmonary Shunt	
30004400	Cst	Static Compliance	ml/cmH2O
30005010	INPUTc	Cumulative Fluid Input	ml
30005030	BasalINPUTc	Basal Cumulative Fluid Input	ml
30005050	Haihtuminen	Haihtuminen	ml
30005060	Inh2o/c	Cum input of water	ml
30005065	INblood/c	Cum input of blood	ml
30005070	INent/c	Cum input of enteral fluids	ml
30005072	INparent/c	Cum input of parenteral fluids	ml
30005075	INcrys/c	Cum input of crystalloids	ml
30005080	INcoll/c	Cum input of colloids	ml
30005085	INdrugs/c	Cum input of fluid in drugs	ml
30005090	INres/c	Cum input of response fluids	ml
30005110	OUTPUTc	Cumulative Output and Loss	ml
30005130	BasalOUTPUTc	Basal Cum. Output and Loss	ml
30005135	OUTH2o/c	Cum water output	ml
30005140	BasalOUTPUTh	Basal Hourly Outp. and Loss	ml/h
30005210	Kokonaistase	Kokonaistase	ml
30005215	BALh2o/c	Cum water balance	ml
30005220	BALblood/c	Cum blood balance	ml
30005230	Perustase	Perustase	ml
30005300	Na+(i)	Daily Input of Na+	mmol
30005310	K+(i)	Daily Input of K+	mmol
30005320	Energy(i)	Daily Input of Energy	kcal
30005330	N(i)	Daily Input of N	g
30005340	Ca++(i)	Daily Input of Ca++	mmol
30005350	P(i)	Daily Input of P	mmol
30005360	Mg+++ (i)	Daily Input of Mg+++	mmol
30005420	OUTPUTh	Hourly Output and Loss	ml/h
30005500	TISS	TISS	Points
30005510	TISS(Ext)	TISS Extended	Points
30005600	TISS/APACHE-II	TISS/APACHE-II	
30005610	TISS(Ext)/APACHE-II	TISS Extended/APACHE-II	
30005630	Dianeste/cum	Cumulative dialysate volume	ml
30005640	Filtraatio/cum	Ultrafiltrate volume	ml
30005650	BALdial/c	Cumulative dialysis balance	ml
30005660	BALdial/h	Hourly dialysis balance	ml
30010000	Score	Additional Score	Points
30015210	DBAL/c	Daily Fluid Balance	ml
30015215	DBALh2o/c	Daily water balance	ml
30015220	DBALblood/c	Daily blood balance	ml
30015230	DBALbas/c	Daily basal fluid balance	ml
30015650	DBALdial/c	Daily dialysis balance	ml
40000100	Height	Height	cm
40000200	BSA	Body Surface Area	m2
50000001	MI	SAG-punas	ml
50000002	Nipride	Nipride 50mg/ml inj	ml/h
50000003	Abbodob	Abbodop 2mg/ml inf.	ml/h
50000004	Levop	Levophed 1mg/ml inj	ml/h
50000005	DOBU	Dobutrex inf.2.5mg/ml	ml/h
50000006	DOPMIN	Dopmin 40mg/ml inj	ml/h

ID	Abkürzung	Bezeichnung	Dimension
50000007	Dopacard	Dopacard 10mg/ml inf	ml/h
50000008	MI	Jonosteril	ml
50000009	NaCl	Na 0.9	ml
50000010	MCA-inf.	Insulin Actrapid Human 100ky/m	ml/h
50000011	Adrenalin	Adrenalin 1mg/ml inj.	ml/h
50000012	Theof	Theofyllaminum 50 mg/ml inj	ml/h
50000013	ppm	NO	litra/h
50000014	L-NMMA	L-nmma	ml/h
50000015	Dormic.	Dormicum 5mg/ml inj	ml/h
50000016	Oxanest	Oxanest 10 mg/ml inj	mg
50000017	Penthot.	Pentothal 25mg/ml inj	mg
50000018	Serenase	Serenase 5mg/ml inj	mg
50000019	Fentanyl	Fentanyl 50mikrog inj	mikrog
50000020	Stesolid	Stesolid 5 mg/ml inj	mg
50000021	Imovan.	Imovane 7.5mg tabl	mg
50000022	PERLING.	Perlinganit 1mg/ml inf.	ml/h
50000023	Furesis	Furesis 10 mg/ml inj	mg
50000024	Furesis inf.	Furesis Special 10 mg/ml inj	ml/h
50000025	Catapres.inf	Catapressan inf. 15 mikr.g./ml	ml/h
50000026	Dipriv.	Diprivan 10mg/ml inj	ml/h

## Ärztliche Klassifikationen

ID	Abkürzung	Beschreibung	Code	Text
10000100	Puhevaste	verbal response	5	Ei lainkaan (1)
10000100	Puhevaste	in Glasgow Coma Scale	4	Ääntelyä (2)
10000100	Puhevaste		3	Sanoja (3)
10000100	Puhevaste		2	Sekava (4)
10000100	Puhevaste		1	Asiallinen (5)
10000200	Liikevaste	Motor response	6	Ei liik. kivulle (1)
10000200	Liikevaste		5	Ojennus kivulle (2)
10000200	Liikevaste		4	Koukistus kivulle (3)
10000200	Liikevaste		3	Torjuu kipuärs. (4)
10000200	Liikevaste		2	Paikantaa kivun (5)
10000200	Liikevaste		1	Noudattaa kehot. (6)
10000300	Silmien avaus	Eye opening	1	Spontaanisti (4)
10000300	Silmien avaus		2	Kehotuksesta (3)
10000300	Silmien avaus		3	Kivulle (2)
10000300	Silmien avaus		4	Ei lainkaan (1)
10000300	Silmien avaus		5	
15000045	Mode	of ventilation	1	Spontaani
15000045	Mode		2	CPAP
15000045	Mode		3	IMV
15000045	Mode		4	CPPV
15000045	Mode		5	HFV
15000046	Heng laite	Ventilator	1	O2 - maski
15000046	Heng laite		2	CPAP-maski
15000046	Heng laite		3	Mistogen
15000046	Heng laite		4	IMV-Bird
15000046	Heng laite		5	Servo 900 C
15000046	Heng laite		6	Servo 900 E
15000046	Heng laite		7	Servo 300
15000046	Heng laite		8	Servo 900
15000046	Heng laite		9	Servo 900 D
15000046	Heng laite		10	
15000048	CPAP paine	CPAP pressure	1	cpap 5.0 cmH20
15000048	CPAP paine		2	cpap 7.5 cmH20
15000048	CPAP paine		3	cpap 10.0 cmH20
15000048	CPAP paine		4	cpap 12.5 cmH20
15000048	CPAP paine		5	cpap 12.5 cmH20
15000049	Heng. äänet vasen	Lung sound left	1	Normal
15000049	Heng. äänet vasen		2	Crackles
15000049	Heng. äänet vasen		3	Wheezing
15000049	Heng. äänet vasen		4	Silent
15000049	Heng. äänet vasen		5	Can't be assessed
15000049	Heng. äänet vasen		6	
15000050	Heng. äänet oikea	Lung sound right	1	Normal
15000050	Heng. äänet oikea		2	Crackles
15000050	Heng. äänet oikea		3	Wheezing
15000050	Heng. äänet oikea		4	Silent
15000050	Heng. äänet oikea		5	Can't be assessed
15000050	Heng. äänet oikea		6	
15000051	Lämpöraja alaraaja	Temp border	1	Toes
15000051	Lämpöraja alaraaja		2	Foot

ID	Abkürzung	Beschreibung	Code	Text
15000051	Lämpöraja alaraaja		3	Anle
15000051	Lämpöraja alaraaja		4	Leg
15000051	Lämpöraja alaraaja		5	Knee
15000051	Lämpöraja alaraaja		6	Tigh
15000051	Lämpöraja alaraaja		7	Can't be assessed
15000051	Lämpöraja alaraaja		8	
15000052	Lask. täyttö	Venous filling	1	Normal
15000052	Lask. täyttö		2	Low
15000052	Lask. täyttö		3	High
15000052	Lask. täyttö		4	Can't be assessed
15000054	Suoliäänet	Abdominal sounds	1	Normal
15000054	Suoliäänet		2	Silent
15000054	Suoliäänet		3	Active
15000054	Suoliäänet		4	Splashing
15000054	Suoliäänet		5	Metallic
15000054	Suoliäänet		6	Not to be heard
15000054	Suoliäänet		7	Can't be assessed
15000054	Suoliäänet		8	
15000055	Rytmi	Rhythm	1	Sinus
15000055	Rytmi		2	AF
15000055	Rytmi		3	VES
15000055	Rytmi		4	SVES
15000055	Rytmi		5	Conduction
15000055	Rytmi		6	Other
15000055	Rytmi		7	Pace-maker
15000056	Pupilli vasen	Pupil size left	1	Normal
15000056	Pupilli vasen		2	Punctual
15000056	Pupilli vasen		3	Wide
15000056	Pupilli vasen		4	Asymmetric
15000056	Pupilli vasen		5	Cant' be assessed
15000057	Pupilli oikea	Pupil size right	1	Normal
15000057	Pupilli oikea		2	Punctual
15000057	Pupilli oikea		3	Wide
15000057	Pupilli oikea		4	Asymmetric
15000057	Pupilli oikea		5	Cant' be assessed
15000058	Turvotus	Edema amount	1	None
15000058	Turvotus		2	Little
15000058	Turvotus		3	Moderate
15000058	Turvotus		4	Much
15000058	Turvotus		5	
15000059	Turv sijainti	Edema location	1	Nowhere
15000059	Turv sijainti		2	Around
15000059	Turv sijainti		3	Peripheral
15000059	Turv sijainti		4	Facial
15000059	Turv sijainti		5	
15000060	Yläraaja oikea	Right arm movement	1	Normal
15000060	Yläraaja oikea		2	Weak
15000060	Yläraaja oikea		3	Flexion
15000060	Yläraaja oikea		4	Extension
15000060	Yläraaja oikea		5	None
15000061	Yläraaja vasen	Left arm movement	1	Normal
15000061	Yläraaja vasen		2	Weak
15000061	Yläraaja vasen		3	Flexion

ID	Abkürzung	Beschreibung	Code	Text
15000061	Yläraaja vasen		4	Extension
15000061	Yläraaja vasen		5	None
15000062	Alaraaja oikea	Right leg movement	1	Normal
15000062	Alaraaja oikea		2	Weak
15000062	Alaraaja oikea		3	Flexion
15000062	Alaraaja oikea		4	Extension
15000062	Alaraaja oikea		5	None
15000062	Alaraaja oikea		6	
15000063	Alaraaja vasen	Left leg movement	1	Normal
15000063	Alaraaja vasen		2	Weak
15000063	Alaraaja vasen		3	Flexion
15000063	Alaraaja vasen		4	Extension
15000063	Alaraaja vasen		5	None
15000063	Alaraaja vasen		6	
15000064	Perif.pulssi oikea	Peripheral pulse right	1	Normal
15000064	Perif.pulssi oikea		2	Weak
15000064	Perif.pulssi oikea		3	Can't be assessed
15000065	Perif.pulssi vasen	Peripheral pulse left	1	Normal
15000065	Perif.pulssi vasen		2	Weak
15000065	Perif.pulssi vasen		3	Can't be assessed
15000066	Virtsa	Urine quality	1	Normal
15000066	Virtsa		2	Bloody
15000066	Virtsa		3	Thick
15000067	NM erite	NasoGastric suction	1	Normal
15000067	NM erite		2	Bloody
15000067	NM erite		3	Purulent
15000067	NM erite		4	
15000070	Valoreaktio vasen	Pupil reaction to light left	1	Present
15000070	Valoreaktio vasen		2	Absent
15000070	Valoreaktio vasen		3	Can't be assessed
15000071	Valoreaktio oikea	Pupil reaction to light right	1	Present
15000071	Valoreaktio oikea		2	Absent
15000071	Valoreaktio oikea		3	Can't be assessed
15000080	Heng.tie-erite määrä	Airway suction quantity	1	* None
15000080	Heng.tie-erite määrä		2	** Little
15000080	Heng.tie-erite määrä		3	*** Moderate
15000080	Heng.tie-erite määrä		4	**** Plenty
15000081	Heng.tie-erite laatu	Airway suction quality	1	Normal
15000081	Heng.tie-erite laatu		2	Bloody
15000081	Heng.tie-erite laatu		3	Purulent
15000081	Heng.tie-erite laatu		4	"deposits, clogg"
15000081	Heng.tie-erite laatu		5	Foamy
15001112	xHV:vr-flow-	hypovolemia: type 1	1	No
15001112	xHV:vr-flow-	hypovolemia: type 1	2	Yes
15001112	xHV:vr-flow-	hypovolemia: type 1	3	Can't be assessed
15001112	xHV:vr-flow-	hypovolemia: type 1	4	...
15001113	xHV:vrñflowñ	hypovolemia: type 2	1	No
15001113	xHV:vrñflowñ	hypovolemia: type 2	2	Yes
15001113	xHV:vrñflowñ	hypovolemia: type 2	3	Can't be assessed
15001113	xHV:vrñflowñ	hypovolemia: type 2	4	...

ID	Abkürzung	Beschreibung	Code	Text
15001114	xLCF:flow-tO2-	left cardiac failure: type 1	1	No
15001114	xLCF:flow-tO2-	left cardiac failure: type 1	2	Yes
15001114	xLCF:flow-tO2-	left cardiac failure: type 1	3	Can't be assessed
15001114	xLCF:flow-tO2-	left cardiac failure: type 1	4	...
15001115	xLCF:flow-tO2ñ	left cardiac failure: type 2	1	No
15001115	xLCF:flow-tO2ñ	left cardiac failure: type 2	2	Yes
15001115	xLCF:flow-tO2ñ	left cardiac failure: type 2	3	Can't be assessed
15001115	xLCF:flow-tO2ñ	left cardiac failure: type 2	4	...
15001116	xLCF:flowñsupp+	left cardiac failure: type 3	1	No
15001116	xLCF:flowñsupp+	left cardiac failure: type 3	2	Yes
15001116	xLCF:flowñsupp+	left cardiac failure: type 3	3	Can't be assessed
15001116	xLCF:flowñsupp+	left cardiac failure: type 3	4	...
15001117	xRCF:fow-tO2-	right cardiac failure: type 1	1	No
15001117	xRCF:fow-tO2-	right cardiac failure: type 1	2	Yes
15001117	xRCF:fow-tO2-	right cardiac failure: type 1	3	Can't be assessed
15001117	xRCF:fow-tO2-	right cardiac failure: type 1	4	...
15001118	xRCF:flow-tO2ñ	right cardiac failure: type 2	1	No
15001118	xRCF:flow-tO2ñ	right cardiac failure: type 2	2	Yes
15001118	xRCF:flow-tO2ñ	right cardiac failure: type 2	3	Can't be assessed
15001118	xRCF:flow-tO2ñ	right cardiac failure: type 2	4	...
15001119	xRCF:flowñsupp+	left cardiac failure: type 3	1	No
15001119	xRCF:flowñsupp+	left cardiac failure: type 3	2	Yes
15001119	xRCF:flowñsupp+	left cardiac failure: type 3	3	Can't be assessed
15001119	xRCF:flowñsupp+	left cardiac failure: type 3	4	...
15001120	xHFS:flow++vaso+	high flow state: type 1	1	No
15001120	xHFS:flow++vaso+	high flow state: type 1	2	Yes
15001120	xHFS:flow++vaso+	high flow state: type 1	3	Can't be assessed
15001120	xHFS:flow++vaso+	high flow state: type 1	4	...
15001121	xHFS:flow++PñtO2-	high flow state: type 2	1	No
15001121	xHFS:flow++PñtO2-	high flow state: type 2	2	Yes
15001121	xHFS:flow++PñtO2-	high flow state: type 2	3	Can't be assessed
15001121	xHFS:flow++PñtO2-	high flow state: type 2	4	...
15001122	xCaO2:desat	oxygen content related: type 1	1	No
15001122	xCaO2:desat	oxygen content related: type 1	2	Yes
15001122	xCaO2:desat	oxygen content related: type 1	3	Can't be assessed
15001122	xCaO2:desat	oxygen content related: type 1	4	...
15001123	xCaO2:avf+desat	oxygen content related: type 2	1	No
15001123	xCaO2:avf+desat	oxygen content related: type 2	2	Yes
15001123	xCaO2:avf+desat	oxygen content related: type 2	3	Can't be assessed
15001123	xCaO2:avf+desat	oxygen content related: type 2	4	...
15001124	xCaO2:desat,tO2-max	oxygen content related: type 3	1	No
15001124	xCaO2:desat,tO2-max	oxygen content related: type 3	2	Yes
15001124	xCaO2:desat,tO2-max	oxygen content related: type 3	3	Can't be assessed
15001124	xCaO2:desat,tO2-max	oxygen content related: type 3	4	...
15001125	xCaO2:ñsupp max	oxygen content related: type 4	1	No
15001125	xCaO2:ñsupp max	oxygen content related: type 4	2	Yes
15001125	xCaO2:ñsupp max	oxygen content related: type 4	3	Can't be assessed
15001125	xCaO2:ñsupp max	oxygen content related: type 4	4	...
15001126	xCaO2:ñsupport	oxygen content related: type 5	1	No
15001126	xCaO2:ñsupport	oxygen content related: type 5	2	Yes

ID	Abkürzung	Beschreibung	Code	Text
15001126	xCaO2:ñsupport	oxygen content related: type 5	3	Can't be assessed
15001126	xCaO2:ñsupport	oxygen content related: type 5	4	...
15001127	xPosture	position of the patient	1	Supine
15001127	xPosture	position of the patient	2	Prone
15001127	xPosture	position of the patient	3	Left lateral
15001127	xPosture	position of the patient	4	Right lateral
15001127	xPosture	position of the patient	5	Half sitting
15001127	xPosture	position of the patient	6	Trendelenburg
15001127	xPosture	position of the patient	7	Anti-Trendelenburg
15001127	xPosture	position of the patient	8	Other
15001128	xPhysiotherapy	physiotherapy	1	Started
15001128	xPhysiotherapy	physiotherapy	2	Ended
15001128	xPhysiotherapy	physiotherapy	3	Specific action
15001128	xPhysiotherapy	physiotherapy	4	...
15001129	xBedside	bedside procedures	1	Started
15001129	xBedside	bedside procedures	2	Ended
15001129	xBedside	bedside procedures	3	...
15001130	xBedside proc	bedside procedure	1	Chest X-Ray
15001130	xBedside proc	bedside procedure	2	Other imaging
15001130	xBedside proc	bedside procedure	3	Intubation
15001130	xBedside proc	bedside procedure	4	Extubation
15001130	xBedside proc	bedside procedure	5	Catheter insertion
15001130	xBedside proc	bedside procedure	6	Catheter removal
15001130	xBedside proc	bedside procedure	7	Drain insertion
15001130	xBedside proc	bedside procedure	8	Drain removal
15001130	xBedside proc	bedside procedure	9	Adjust ventilator
15001130	xBedside proc	bedside procedure	10	IM, SC injection
15001130	xBedside proc	bedside procedure	11	Bronchoscopy
15001130	xBedside proc	bedside procedure	12	Other exam/scopy
15001130	xBedside proc	bedside procedure	13	Other
15001130	xBedside proc	bedside procedure	14	...
15001131	xNursing	nursing action bed side	1	Started
15001131	xNursing	nursing action bed side	2	Ended
15001131	xNursing	nursing action bed side	3	...
15001132	xNursing action	type of nursing action	1	Physiotherapy
15001132	xNursing action	type of nursing action	2	Washing
15001132	xNursing action	type of nursing action	3	Airway suctioning
15001132	xNursing action	type of nursing action	4	Nasogastric bolus
15001132	xNursing action	type of nursing action	5	Nasogastric tube man
15001132	xNursing action	type of nursing action	6	Vent tubing manipul
15001132	xNursing action	type of nursing action	7	Mouth care
15001132	xNursing action	type of nursing action	8	Examination
15001132	xNursing action	type of nursing action	9	Change of position
15001132	xNursing action	type of nursing action	10	Change of sheets
15001132	xNursing action	type of nursing action	11	ECG recording
15001132	xNursing action	type of nursing action	12	Rectal enema
15001132	xNursing action	type of nursing action	13	Other nursing
15001132	xNursing action	type of nursing action	14	...
15001133	xVisits	visits	1	Started
15001133	xVisits	visits	2	Ended
15001133	xVisits	visits	3	Specific action
15001133	xVisits	visits	4	...
15001134	xRounds	rounds of doctors	1	Started



ID	Abkürzung	Beschreibung	Code	Text
15001134	xRounds	rounds of doctors	2	Ended
15001134	xRounds	rounds of doctors	3	Specific action
15001134	xRounds	rounds of doctors	4	...
15001135	xCVVH	cvvg	1	Started
15001135	xCVVH	cvvg	2	Ended
15001135	xCVVH	cvvg	3	Filter change
15001135	xCVVH	cvvg	4	Tube change
15001135	xCVVH	cvvg	5	Specific action
15001135	xCVVH	cvvg	6	...
15001136	xCoughing	coughing against ven	1	Started
15001136	xCoughing	coughing against ven	2	Ended
15001136	xCoughing	coughing against ven	3	...
15001137	xWarming	use of warming devices	1	Started
15001137	xWarming	use of warming devices	2	Ended
15001137	xWarming	use of warming devices	3	...
15001138	xSAP signal	Quality of signal is bad	1	Started
15001138	xSAP signal	Quality of signal is bad	2	Ended
15001138	xSAP signal	Quality of signal is bad	3	...
15001139	xEKG signal	Quality of signal is bad	1	Started
15001139	xEKG signal	Quality of signal is bad	2	Ended
15001139	xEKG signal	Quality of signal is bad	3	...
15001140	xPAP signal	Quality of signal is bad	1	Started
15001140	xPAP signal	Quality of signal is bad	2	Ended
15001140	xPAP signal	Quality of signal is bad	3	...
15001141	xTemp signal	Quality of signal is bad	1	Started
15001141	xTemp signal	Quality of signal is bad	2	Ended
15001141	xTemp signal	Quality of signal is bad	3	...
15001142	xCVP signal	Quality of signal is bad	1	Started
15001142	xCVP signal	Quality of signal is bad	2	Ended
15001142	xCVP signal	Quality of signal is bad	3	...
15001143	xPulse oxymetry	Quality of signal is bad	1	Started
15001143	xPulse oxymetry	Quality of signal is bad	2	Ended
15001144	xPCWP meas	measurement of PCWP	1	Started
15001144	xPCWP meas	measurement of PCWP	2	Ended
15001144	xPCWP meas	measurement of PCWP	3	...
15001145	xLine	line timing	1	Started
15001145	xLine	line timing	2	Ended
15001145	xLine	line timing	3	...
15001146	xLine action	what has been performed	1	Bolus iv
15001146	xLine action	what has been performed	2	Zeroing
15001146	xLine action	what has been performed	3	Repositioning
15001146	xLine action	what has been performed	4	Flushing
15001146	xLine action	what has been performed	5	Sampling
15001146	xLine action	what has been performed	6	Inf line ON/OFF
15001146	xLine action	what has been performed	7	Change of set
15001146	xLine action	what has been performed	8	Other
15001146	xLine action	what has been performed	9	Fixing
15001146	xLine action	what has been performed	10	...
15001170	xLine type	arteria, vena, pap ...	1	arterial
15001170	xLine type	arteria, vena, pap ...	2	central venous
15001170	xLine type	arteria, vena, pap ...	3	pulmonal artery
15001170	xLine type	arteria, vena, pap ...	4	peripheral venous
15001170	xLine type	arteria, vena, pap ...	5	other



ID	Abkürzung	Beschreibung	Code	Text
15001170	xLine type	arteria, vena, pap ...	6	all the lines
15001170	xLine type	arteria, vena, pap ...	7	...
15001171	xFighting	fighting against ventilator	1	Started
15001171	xFighting	fighting against ventilator	2	Ended
15001171	xFighting	fighting against ventilator	3	...
15001172	xMoment nursing	momentary short lasting event	1	Touch on patient
15001172	xMoment nursing	momentary short lasting event	2	Bed move
15001172	xMoment nursing	momentary short lasting event	3	Other
15001172	xMoment nursing	momentary short lasting event	4	Checking urine output
15001172	xMoment nursing	momentary short lasting event	5	Check of CVP level
15001172	xMoment nursing	momentary short lasting event	6	Touch to inf. lines
15001172	xMoment nursing	momentary short lasting event	7	Check pleur. drain o
15001172	xMoment nursing	momentary short lasting event	8	Check abd. drain out
15001172	xMoment nursing	momentary short lasting event	9	...
15001175	xAb.h.f.+acc.p.p.	high flow state:type 3	1	yes
15001175	xAb.h.f.+acc.p.p.	high flow state:type 3	2	no
15001175	xAb.h.f.+acc.p.p.	high flow state:type 3	3	can't be assessed
15001175	xAb.h.f.+acc.p.p.	high flow state:type 3	4	...
15001245	xCO meas	co measurement	1	Started
15001245	xCO meas	co measurement	2	Ended
15001245	xCO meas	co measurement	3	...

## Erfaßte krankenpflegerische Aktivitäten

ID	Aktivität	Anmerkung
1	Dreeni	
2	Nenämahaletku pussiin	
3	Arteriakanyyli	
4	NM-letku paikallaan	
5	Intub.putki paikallaan	
6	Kanyylien pistopaikat OK	
7	Ylim.perif.kan.poisto	
8	Huuhtelusetin vaihto	
9	Heng.lait.letkujen vaihto	Change of airway tubing, hoses
10	Haavalappujen vaihto	
11	Hiusten pesu	Hair wash
12	Suihkutus	Shower
13	Kantinauhan vaihto	Check of intubation tube
14	Passiivinen liikehoito	Passive kinephysiotherapy
15	Aktiivinen liikehoito	Active kinephysiotherapy
16	Heng.fysioterapia	Resp physiotherapy
17	Pulloon puhallus	Resp physiotherapy
18	Sentraalinen kanyyli	
19	Keuhkovaltimokatetri	
20	Intubaatio	
21	Trakeostomia	
22	Kestokatetri	
23	Cystofix	
24	Tahdistinkatetri	
25	Dialyysikatetri	
26	ICP-katetri	
31	Veto (ortop.)	
32	Aterialetku	
33	CVVH	
34	Puhelu	
35	Vierailu	
36	Lääkäri (keskustellut)	
37	Sos.hoitaja	
38	Sair.pappi	
39	Tahdistin (syd.pot.)	
40	Aorttapallokatetri	
41	Ilm. omaisille	
42	Kuolinaika	
43	Ilm.osastolle	
44	Ilm.vahtimestarille	
45	Obduktio-EI	
46	Obduktio-KYLLÄ	
47	Lupa obduktioon-EI	
49	Ilmoitus poliisille	
50	Obduktiopyyntö tehty	
51	Rektaaliputki	
52	Patjan vaihto	
58	Stooma	
59	Carital-patjan paineet	
60	xLow filling relative	

ID	Aktivität	Anmerkung
61	xLow CI	
62	xLow Tp (hv)	
63	xMet signs of t hypoxia (cf)	
64	xLow CI and filling norm	
65	xLow urine output (lcf)	
66	xLow Tp (cf)	
67	xLow Tp (rcf)	
68	xLow urine output (rcf)	
69	xLow CI and filling +/- (rcf)	
70	xMet signs of t hypoxia (rcf)	
71	xMet signs of t hypoxia (hv)	
72	xRepl > 1000 ml/h	
73	xEpisodical high repl	
74	xHigh CI .	
75	xTp normal or high .	
76	xLow O2 extraction .	
77	xLow O2 extraction ..	
78	xHigh CI ..	
79	xTp normal or high ..	
80	xMet signs of t hypoxia (hfs)	
81	xDO2 + inotropes	
82	xLow CI and filling norm .	
83	xLow CI and filling +/- (rcf)	
84	xLow urine output (lcf) .	
85	xLow urine output (rcf) .	
86	xLow Tp, CI, filling +/- (cf)	
87	xLow Tp, CI, filling +/- (rcf)	
88	xCI +/-, needs high fP (cf)	
89	xCI +/-, needs high fP (rcf)	
90	xCI +/-, fP +/-, vasodil (cf)	
91	xCI +/-, fP +/-, vasodil (rcf)	
92	xCI +/- fP +/- inos (cf)	
93	xCI +/- fP +/- inos (rcf)	
94	xLow SpO2 + O2 mask	
95	xHigh RR / eff / distress	
96	xMet signs of t hypoxia (CaO2)	
97	xLow pH, high PaCO2	
98	xLow SpO2	
99	xLow SpO2 .	
100	XNeeds max vent support	
101	xMet signs of t hypoxia (CaO2.	
102	xNeeds inos for DO2	
103	xNormal SpO2	
104	xPaO2/FIO2 < 200 mmHg	
105	xNormal PaCO2	
106	xNo t hypoxia .	
107	xNormal SpO2 .	
108	xNormal PaCO2 .	
109	xNo t hypoxia	
110	xExtra movement	
111	xChange airway equipment	

ID	Aktivität	Anmerkung
112	Silmätipat	
113	Silmävoide	
114	Silmäkilvet	
115	Suun pesu	
116	xLeft cardiac failure	
117	xRight cardiac failure	
119	xLow SaO2 < 90 + ox.mask	
120	xLow SaO2<90	
121	xNormal SaO2 >90	
122	xNorm./Low SaO2,SaO2<90	
123	xHigh CI	
124	xTp normal or High >32.0 c	
125	xLow SaO2<90.	
126	xCoughing	
127	Lavaatio	
128	Bronkoskopia	
129	Bronkoskopia näytteet	
130	Bennet	
131	Kanyylisaneraus	
132	Thx-kuva	
133	Pleur.UÄ	
134	Mahan UÄ	
135	Ihon pesu	
136	Ihon rasvaus	
137	Iho:talkki	
138	NaCl taitokset	
139	Nenämahaletku imuun	
140	Valokuvaus	

## C Tabellen

Tabelle 1:	Geometrie der Atemwege [nach Bro95] .....	6
Tabelle 2:	Grunddaten von Gasen in der Luft .....	13
Tabelle 3:	Standardwerte für Sauerstoff und Kohlendioxid im menschlichen Körper [n. TQ80a] .....	15
Tabelle 4:	Gasdruck [mmHg] an verschiedenen Stellen im Atmungssystem [n. AR70] .....	21
Tabelle 5:	Löslichkeit von Gasen im Blut .....	26
Tabelle 6:	Kontrollwerte für junge Männer [n. JD95] .....	40
Tabelle 7:	Abhängigkeit des respiratorischen Quotienten und der metabolischen Rate für Kohlendioxid vom umgesetzten Nährstoff und Körpergewicht	43
Tabelle 8:	Volumen der Gefäßsegmente [n. GBB67] .....	53
Tabelle 9:	Gegenüberstellung der Parameter zur Diagnose von Störungen der Sauerstoffversorgung .....	62
Tabelle 10:	Kontinuierliche Daten der IMPROVE-Datenbank [Kar97] .....	70

## D Abbildungen

Abbildung 1:	Atmungssystem [n. Net82].....	2
Abbildung 2:	Atmungstrakt [ST96].....	3
Abbildung 3:	Rechter und linker Lungenflügel [n. Net82].....	4
Abbildung 4:	Bronchien und Alveolen [Net82] .....	5
Abbildung 6:	Temperaturabhängigkeit der $O_2$ - und $CO_2$ - Löslichkeit für einen Wasseranteil $F_{Plasma} = 0.94$ im Plasma .....	19
Abbildung 7:	Gaskonzentrationen von Stickstoff und Sauerstoff in Abhängigkeit der Höhe.....	23
Abbildung 8:	Erythrozyten [ST96].....	25
Abbildung 9:	Sauerstoffsättigung von Myoglobin und Hämoglobin in Abhängigkeit des Sauerstoffpartialdruckes.....	28
Abbildung 10:	Vergleich der verschiedenen Oxyhämoglobin Berechnungen.....	29
Abbildung 11:	Abhängigkeit des Blut pH-Wertes von Kohlendioxid .....	34
Abbildung 13:	Alveolare Massenbilanz .....	39
Abbildung 14:	Stoffwechselumsatz von Sauerstoff und Kohlendioxid als Funktion des Körpergewichts und des Nährstoffes.....	44
Abbildung 15:	Einfluß des arteriellen Sauerstoff- beziehungsweise Kohlendioxidpartialdruckes auf die Gehirndurchblutung .....	47
Abbildung 16:	Einfluß des arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckes auf die Gesamtdurchblutung .....	49
Abbildung 17:	Ableitung der Verzögerungszeiten des Blutflusses .....	53
Abbildung 18:	Berechnungsschema für den Gesamtblutfluß, den Blutfluß zum Gehirn und den Verzögerungszeiten der Blutströme .....	54
Abbildung 19:	Beispiel einer Implementation in Matlab/Simulink .....	56
Abbildung 20:	Kombinatorische und sequentielle Systeme.....	64

Abbildung 21:	Beispiel der Zustandszuordnung für den Parameter Herzzeitvolumenindexes .....	65
Abbildung 22:	Diagnoseeinheit für Hypovolämie.....	67
Abbildung 23:	Implementierte Diagnoseeinheit .....	68
Abbildung 24:	Datenerfassungssystem des IMPROVE-Systems [Kar97] .....	69
Abbildung 25:	Datenfluß zwischen der IMPROVE-Datenbank und Matlab/Simulink 72	
Abbildung 26:	Patienten mit Diagnose Hypovolämie.....	73
Abbildung 27:	Patienten mit Diagnose Herzinsuffizienz .....	73
Abbildung 28:	Patienten mit Diagnose Hypervolämie .....	74
Abbildung 29:	Patienten mit Diagnose Sauerstoffunterversorgung .....	74
Abbildung 30:	Datensatz 1 des Patienten KUO0009A (rot: Sollwerte) .....	76
Abbildung 31:	Datensatz 2 des Patienten KUO0009A (rot: Sollwerte) .....	77
Abbildung 32:	Berechnete Risikostufen und ärztliche Diagnosen (wenn vorhanden) für Hzpovolämie .....	78
Abbildung 33:	Berechnete Risikostufen und ärztliche Diagnosen (wenn vorhanden) für Herzinsuffizienz.....	79
Abbildung 34:	Berechnete Risikostufen und ärztliche Diagnosen (wenn vorhanden) für Hypervolämie .....	80
Abbildung 35:	Berechnete Risikostufen und ärztliche Diagnosen (wenn vorhanden) für Sauerstoffunterversorgung.....	81

## E Glossar

**Azidose:** (engl. acidosis) Syn.: Azidämie; Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts zugunsten der sauren Valenzen (Zunahme  $H^+$ -Ionen abgebender chem. Verbindungen); nachweisbar durch Bestimmung der Alkalireserve (ergibt Abnahme der Bicarbonat= $HCO_3$ -Konz.), des  $CO_2$ -Partialdrucks der Alveolarluft, durch Erstellung des Ionogrammes von Blut u. Harn. Sie ist stoffwechsel- oder atmungsbedingt (metabolisch bzw. respiratorisch), kompensiert oder dekompenziert.- vgl. Alkalose [US93]. Abfall des pH-Wertes des Blutes zum Beispiel auf Grund einer anhaltenden Einatmung von  $CO_2$ -haltiger Luft.

**Akapnie:** (engl. acapnia) herabgesetzter Gehalt von Kohlendioxid ( $CO_2$ ) im Blut; Hypokapnie [US93].

**Alkalose:** (engl. alkalosis) Zustand krankhafter Alkalivermehrung in Blut (=Alkaliämie) und Geweben; als Störung des Säure-Basen-Haushaltes.

A., respiratorische A. als Folge einer Hyperventilation, d.h. infolge Hypokapnie durch verstärktes Abatmen von  $CO_2$  [US93].

**Anoxämie:** Niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes [Psc72].

**Anoxie:** (Völliger) Sauerstoffmangel im Gewebe [Psc72].

**Atmung:** (engl.) respiration; Gasaustausch im menschlichen Organismus; Einteilung: 1. äußere A. od. Lungenatmung (Respiration), gekennzeichnet durch: a) Ventilation: Belüftung der Lungenalveolen im Wechsel von Inspiration u. Expiration (gesteuert vom Atemzentrum); b) Perfusion: der Ventilation angepaßte Durchblutung der Lungenkapillaren; c) Diffusion: Sauerstoffaufnahme u. Kohlendioxidabgabe über die alveolokapilläre Membran; d) Konvektion: Gastransport im Blut; äußerlich erkennbare Formen: s. Atmungstypen; 2. innere A. od. Zellatmung: Bereitstellung energiereicher Phosphate durch Oxidation von Kohlenhydraten u. Fetten in den Mitochondrien der Zellen (vgl. Atmungskette). Unter Verbrauch von 6 Mol  $O_2$  liefert z.B. 1 Mol Glukose 6 Mol  $CO_2$ , 6 Mol  $H_2O$  u. 38 Mol ATP.

**Druck:** In der biomedizinischen Literatur wird Druck mit unterschiedlichen Einheiten angegeben. Es gelten die folgenden Beziehungen:

$$1 \cdot mmHg = 1 \cdot Torr = 133.3224 \cdot Pa = 133.3224 \cdot \frac{N}{m^2}$$
$$1 \cdot atm = 760 \cdot mmHg = 101.325 \cdot kPa = 1.01325 \cdot bar$$

**Henderson-Hasselbalch-Gleichung:** (Lawrence J. He., Biochem., Boston, 1878-1942; Karl A. Ha., Biochem., Kopenhagen, 1874-1962): (engl.)



Henderson-Hasselbalch equation; Formel zur Berechnung des pH\* eines Puffers aus der Konz. an nicht dissoziierter schwacher Säure [HA], der Konz. an zugehörigem Anion [A-] u. dem pK\*. Hiernach können Pufferlösungen hergestellt u. ihre Pufferkapazität berechnet werden. Grundlage für die Berechnung des Blut-pH aus den Meßgrößen [Psc72].

**Hyperkapnie:** (engl. hypercapnia) Syn.: Hyperkarbie, erhöhter arterieller Partialdruck des Kohlendioxids; meist infolge Minderbelüftung (alveoläre Hypoventilation), und dann mit vermindertem O<sub>2</sub> -Druck [US93].

**Hypokapnie:** (engl. hypocapnia) Syn.: Hypokarbie, verminderter Kohlendioxid-Partialdruck im Blut, z. B. bei Hyperventilation oder respiratorischer Alkalose [US93].

**Hypoxämie:** Sauerstoffmangel im Blut. Folge Hypoxie [Psc72].

**Hypoxie:** Sauerstoffmangel in den Körpergeweben [Psc72].

**Mol:** auch Grammolekül: Maßeinheit die das Molekulargewicht eines Elementes oder einer Verbindung in Gramm angibt. Ein Mol eines beliebigen Stoffes steht immer für dieselbe Anzahl von Molekülen, welche durch die Avogadrosche Zahl  $N = 6.02 \times 10^{23}$  bestimmt ist. Das Volumen von einem Mol eines Gases bei 0°C und 760 mmHg beträgt 22.4 L. [Sck]

**Partialdruck:** Der Partialdruck einer Gaskomponente eines Gasgemisches ist der Beitrag der Komponente zum Gesamtdruck. Bei idealen Gasen ist der Partialdruck eines Gases gleich dem Druck, den dieses ausüben würde, wenn es sich in gleicher Menge alleine im selben Volumen befände, das die Gasmischung einnimmt. Somit verhalten sich die einzelnen Partialdrücke eines Gemisches wie die entsprechenden Molzahlen zueinander. Der Partialdruck wird somit durch das Vorhandensein anderer Gase nicht beeinflusst (Gesetz von Dalton). [Tip94]

**Perfusion:** (lat. perfundere, perfusus über-, durchströmen) f: Durchströmung, z.B. des Körpers od. einzelner Organe mit Flüssigkeit (Blut u.a.); auch i.S. von Hämoperfusion od. künstl. Durchströmung, z.B. des Körpers mittels Herz-Lungen-Maschine, u. zur radiol. Diagnostik.

**pH-Wert:** Der pH-Wert ist ein Maß, wie stark eine Säure oder Lauge ist und wird mittels des Logarithmus der reziproken Wasserstoffionen-konzentration [g/l] berechnet. Destilliertes Wasser, welches neutral ist, hat den pH-Wert 7, wohingegen Säuren im Bereich von 0 bis 7 und Basen von 7 bis 14 angeordnet sind.

**Respiratorischer Quotient:** Verhältnis des aus dem Blut in die Alveolen abgegebenen Kohlendioxidvolumens zum Sauerstoffvolumen, das aus den Alveolen in das Blut diffundiert.

**Ventilation/Perfusionsverhältnis:** (lat. perfundere, perfusus über-, durchströmen): (engl.) ventilation-perfusion ratio; (physiol.) die Arterialisierung beeinflussende Beziehung zw. (regionärer) alveolärer Ventilation u. Lungendurchblutung; weist regionale Inhomogenitäten auf u. nimmt im Stehen i.d.R. von der Lungenspitze zur Lungenbasis hin ab; beträgt in Ruhe beim Lungengesunden 0,8-1. Vgl. Euler-Liljestrand-Reflex, Verteilungsstörungen, pulmonale.

## F Literaturliste

- [AT67] E. Agostoni; G. Torri  
An analysis of the chest wall motions at high values of ventilation  
Respiration Physiology; 1967; 3; 318-332
- [AR70] P. O. Astrand, K. Rodahl  
Textbook of Work Physiology  
McGraw-Hill; New York; 1970
- [Bac68] H. Bachofen  
Lung tissue resistance and pulmonary hysteresis  
Journal of Applied Physiology; 1968; 24(3); 296-301
- [Bak91] G. S. Bakken  
Time-resolved respirometry: equations for the simultaneous measurement of all respiratory gases and the calibration of oxygen consumption using variable inert gas flow rates  
J. therm. Biol.; 1991; 16(6); 313-315
- [Bar72] W. Barnikol  
Zur mathematischen Formulierung und Interpretation von Ventilationsvorgängen in der Lunge  
Franz Steiner Verlag; Wiesbaden; 1972
- [Bar73] W. Barnikol  
Die Einführung einer allgemeinen  $\mu$ -Koordinate als Abzisse einer störungsfreien Lungen-Clearance-Kurve  
Dissertation; Mainz; 1973
- [BBP85] L. P. Bartel, J. R. Bazik, D. J. Powner  
Compression volume during mechanical ventilation: comparison of ventilators and tubing circuits  
Crit Care Med; 1985, 13(10), 851-4
- [BCHLP82] C. Bowes; G. Cumming; K. Horsfield; J. Loughhead; S. Preston  
Gas mixing in a model of the pulmonary acinus with asymmetrical alveolar ducts  
J. Appl. Physiol.; 1982; 52(3); 624-633
- [BCLU94] P. Barbini, G. Cevenini, K. R. Lutchen, M. Ursino  
Estimating respiratory mechanical parameters of ventilated patients: a critical study in the routine intensive-care unit  
Med Biol Eng Comput, 1994; 32(2):153-60
- [BD75] W. K. R. Barnikol; K. Diether  
Eine neue Methode zur Messung des anatomischen Totraumes mit Hilfe des Totluft-Plateaus  
Pneumologie 152; 1975; 227-233

- [BD77] W. K. R. Barnikol; W. Döhring  
Ein unabhängiges Verfahren zur Messung der Zusammensetzung von Gasgemischen mit Hilfe der Gaschromatographie  
Pflügers Archiv; Springer Verlag; 1977; 91-94
- [BD78] W. K. R. Barnikol; K. Diether  
Spontane periodische Veränderungen des anatomischen Totraumvolumens beim Menschen - bronchiale Peristaltik und dynamische Reaktionen der Bronchialmuskulatur Atemwegs- und Lungenkrankheiten; Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; München; 1978; 257-258
- [BGGAL85] J. E. Beneken, N. Gravenstein, J.S. Gravenstein, J.J. van-der-Aa, S. Lampotang  
Capnography and the Bain circuit I: A computer model  
J Clin Monit 1985; Apr; 1(2):103-13
- [BK90] R. Baboolal, H. Kirpalani  
Measuring on-line compliance in ventilated infants using hot wire anemometry  
Crit Care Med 1990; 18(10):1070-2
- [BKL65] C. Brooks; F.F. Kao; B.B. Lloyd  
Cerebrospinal fluid nad the regulation of ventilation  
Blackwell scientific publications; Oxford; 1965
- [Bou] A. Bouhuys  
Distribution of inspired gas in the lungs  
Handbook of Physiology; 715-733
- [Bro95] J.D. Bronzino  
The Biomedical Engineering Handbook  
CRC Press; Salem MA; 1995
- [BWK79] J.W. Bellville, B.J. Whipp, R.D. Kaufmann  
Central and peripheral chemoreflex loop gain in normal and carotid body-resected subjects  
J. Appl. Physiol.; 1979; 46; 843
- [CC88] D. G. Cramp; E. R. Carson  
The respiratory system  
Croom Helm; London; 1988
- [CCF73] H.-K. Chang, R. T. Chang, L. E. Farhi  
A model study of gas diffusion in alveolar sacs  
Respiration Physiology; 1973; 18; 386-397
- [CCHP66] G. Cumming; J. Crank; K. Horsfield; I. Parker  
Gaseous diffusion in the airways of the human lung  
Respiration Physiology; 1966; 1; 58-74

- [CF51] J. H. Comroe; W. S. Fowler  
Lung function studies: Detection of uneven alveolar ventilation during a single breath of oxygen  
American Journal of Medicine; 1951; 4; 408-413
- [CMPE85] A. B. H. Crawford; M. Makowska; M. Paiva; L. A. Engel  
Connection- and diffusion-dependent ventilation maldistribution in normal subjects  
J. Appl. Physiol.; 1985; 59(3); 838-846  
best.
- [CPBW81] J. Clement, J. Pardaens, H. Bobbaers, K. P. van de Woestijne  
Estimation of resistance and elastance of the lungs in the presence of alinearities - A model study  
J Biomechanics 1981; 14:111-22
- [Cru91] J.C. Cruz  
A combined parallel and series distribution model of inspired inert gases  
Respiration Physiology; Elsevier Science Publishers B.V.; 1991; vol. 86; 1-14
- [CRW86] C.J.C. Cunningham, P.A. Robbins, C.B. Wolff  
Integration of respiratory responses to changes in alveolar partial pressures of CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> and arterial pH  
in N.S. Cherniack, J.G. Widdicombe; Handbook of Physiology, sec 3, The Respiratory System, vol.2: Control of Breathing, part 2;  
Washington DC; American Physiological Society; 1986; 475-528
- [Cun74] D. J. C. Cunningham  
The control system regulating breathing in man  
Reviews of Biophysik; 1974; 6(4); 433-483
- [DB76] K. Diether; W. K. R. Barnikol  
Über die klinische Anwendbarkeit der Methode des Totluftplateaus zur Messung des anatomischen Totraumes  
Pneumologie Suppl.; Springer Verlag; 1976; 233-239
- [DB78] K. Diether; W. K. R. Barnikol  
Eine neue Möglichkeit der Reaktionen und Eigenschaften der Bronchialmuskulatur am Menschen.  
Die Wirkung von Histamin auf den Bronchialtonus.  
in: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 84. Band  
J.F. Bergmann Verlag; München; 1978
- [DCSP88] G. Damia, M. Cigada, M. Solca, A. Pelizzola  
A new active model lung  
Intensive Care Med; 1988; 14(1):60-3

- [DFG68] R. E. Dutton, R. S. Fitzgerald, N. Gross  
Ventilatory response to square-wave forcing of carbon dioxide at the carotid bodies  
Respiration Physiology; 1968; 4; 101-108
- [Dic94] H. Dickhaus  
Biomedizinische Signalverarbeitung  
it+ti - Informationstechnik und Technische Informatik; R. Oldenburg Verlag; 1994; 36; 17-28
- [Die76] J. K. Dienes  
The mathematics of recirculation and the measurement of cardiac output  
Mathematical Biosciences; 1976; 141-153
- [DLJ88] H.L. Dorkin, K.R Lutchen, A.C. Jackson  
Human respiratory input impedance from 4 to 200 Hz: physiological and modeling considerations  
J. Appl. Physiol; 1988, 64(2), 823-31
- [DMSO79] C. B. Drebes, V.-D. Minh, J. W. Shephard, J. H. Ogura  
Interval Estimation of respiratory parameters using least-squares techniques  
Computers and biomedical research; 1979; 12;149-166
- [DRRH85] M. Darowski, R. Rudowski, M. Rawicz, G. Hedenstierna  
A new method for calculating total respiratory system compliance: Theory and model experiments  
Acta Anaesthesiol Scand; 1985, 29(4), 395-9.
- [DSSG91] J. Dinger, A. Schulze, P. Schaller, D. Gmyrek  
Determination of respiratory system compliance from resonance frequency - an animal experiment  
Pneumologie; 1991, 45(11), 887-91
- [Emi82] J. Milic-Emili  
Inter-regional distribution of ventilation  
Bull. Europ. Physiopath. Resp.; 1982; 18; 325-327
- [EPW89] F.L. Eldridge, D. Paydarfar, P.Wagner  
Phase resetting of respiratory rhythm: effect of changing respiratory drive  
Am J Physiol; 1989;257:R271
- [ESJ79] R. M. Engeman, G. D. Swanson, R. H. Jones  
Input Design for model discrimination: application to respiratory control during exercise  
IEEE transactions on biomedical engineering; 1979; 26; 10
- [ET90] W.R. Elliott, G.P. Topulos  
The influence of the mechanics of anesthesia breathing circuits on respiratory monitoring  
Biomed Instrum Technol; 1990, 24(4), 260-5

- [FL86] R.S. Fitzgerald, S. Lahiri  
Reflex responses to chemoreceptor stimulation  
in: N.S. Cherniack, J.D. Widdicombe: Handbook of Physiologie, sec3,  
The Respiratory System, vol.2: Control of Breathing, part 1;  
Washington DC; American Physiological Society; 1986; 313-362
- [FMMMP73] D. R. Ferguson, R. J. Mills, F. Moran, D. J. Murray-Smith, A. I. Pack  
Estimation of the parameters of a lung model with clinical  
applications  
in: 3<sup>rd</sup> IFAC symposium delft; Netherland; 1973
- [Fos] R. E. Foster  
Diffusion of gases across the alveolar membrane  
Handbook of Physiology; 71-76
- [FSWPSA91] T. Fösel, U. Schirmer, C. Wick, E. Pfenninger, W. Siegler, K.H.  
Altemeyer  
Mechanical ventilation in an anesthetic circle system using the lowest  
tidal volume - studies of 3 anesthesia ventilators in a lung model and  
an animal experiment  
Anaesthesist; 1991, 40(11), 624-8
- [FSWPSA91] T. Fösel, U. Schirmer, C. Wick, E. Pfenninger, W. Siegler, K.H.  
Altemeyer  
Maschinelle Beatmung am Narkosekreissystem mit kleinsten  
Hubvolumina-Untersuchungen von drei Narkoserespiratoren an  
einem Lungenmodell und im Tierexperiment  
Anaesthesist; 1991, 40, 624-628
- [FT83] W.F. Fincham; F.T. Tehrani  
A mathematical model of the human respiratory system  
Journal of Biomedical Eng.; 1983, Vol. 5, April; 125-133
- [Fow50a] W. S. Fowler  
Lung function studies: IV. Postural changes in respiratory dead space  
and functional residual capacity  
1950; 1437-1438
- [Fow50b] W. S. Fowler  
Lung function studies: V. Respiratory dead space in old age and in  
pulmonary emphysema  
1950; 1437-1438
- [Gan93] X.Z Gan  
Measurement of total respiratory system compliance of infants and  
small children  
Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei; 1993; 73(3):154-7,191
- [GB86] N. Gavriely; J. P. Butler;  
Radial and longitudinal compartmental analysis of gas transport  
during high-frequency ventilation  
J. Appl. Physiol.; 1986; 60(4); 1134-1144

- [GBB67] F. S. Grodins, J. Buell, A. J. Bart  
Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system  
Journal of Applied Physiology; 1967; 22(2); 260-276
- [GBL87] N. Gravenstein, M.J. Banner, G. McLaughlin  
Tidal volume changes due to the interaction of anesthesia machine and anesthesia ventilator  
J Clin Monit; 1987 Jul; 3(3):187-90
- [GDC80] B. L. Graham, J. A. Dossman, D. J. Cotton  
A theoretical analysis of the single breath diffusing capacity for carbon monoxide  
IEEE Transaction on Biomedical Engineering; 1980; 27(4); 221-227
- [GDL75] P. Grevisse, M. Demeester, H. Lecocq  
A pulmonary model for the automatic control of a ventilator  
in: 6<sup>th</sup> IFAC; 1975
- [GFHR80] A. Gedeon, L. Forslund, G. Hedenstierna, E. Romano  
A new method for noninvasive bedside determination of pulmonary blood flow  
Med. & biol. eng. & comp.; 1980; 18; 411-418
- [GGSNJ54] F. S. Grodins; J. S. Gray; K. R. Schroeder; A. L. Norins; R. W. Jones  
Respiratory responses to CO<sub>2</sub> inhalation- A theoretical study of a nonlinear biological regulator  
Journal of applied physiology; 1954; vol. 7; 283-308
- [Go63] D.M. Gomez  
A mathematical treatment of the distribution of tidal volume throughout the lung  
Proceedings of the National Academy of Sciences; 1963; 49; 312-319
- [Gra46] J. S. Gray  
The multiple factory theory of the control of respiratory ventilation  
Science; 1946; vol. 103; 739-744
- [Gra50] J. S. Gray  
Pulmonary ventilation and its physiological regulation  
Charles C. Thomas; Springfield; 1950
- [Gro50] F. S. Grodins  
Analysis of factors concerned in regulation of breathing in exercise  
1950; vol. 30; 220-239
- [HBG79] J.R. Heeringa, A. Berkenbosch, J. de Goede  
Relative contribution of central chemoreceptors to the ventilatory response to CO<sub>2</sub> during hyperoxia  
Respir Physiol; 1979; 37:365



- [HBGMP85] B.S. Hylkema, P. Barkmeyer-Degenhart, R.G. Grevink, T.W. van-der-Mark, R. Peset, H.J. Sluiter  
Lung mechanical profiles in acute respiratory failure: diagnostic and prognostic value of compliance at different tidal volumes  
Crit Care Med; 1985; vol. 13(8); 637-40
- [HH77] F.G. Jr. Hoppin, J. Hildebrandt  
Mechanical properties of the lung  
in: West JB, ed. Bioengineering aspects of the lung; 1st ed. v. 3; New York and Basel: Marcel Dekker, Inc.; 1977:83-162
- [HL63] J. D. Horgan; R. L. Lange  
Digital computer simulation of the human respiratory system  
149-157
- [HL65] J. D. Horgan; R. L. Lange  
Digital computer simulation of respiratory response to cerebrospinal fluid PCO<sub>2</sub> in the cat  
Biophysica Journal; 1965; 5; 935-945
- [Hla72] M.P. Hlastala  
A model of fluctuating alveolar gas exchange during the respiratory cycle  
Respiration Physiology; North-Holland Pub. Comp.; Amsterdam; 1972; 15; 214-232
- [HMP85] C. Hook; M. Meyer; J. Piiper  
Model simulation of single-breath washout of insoluble gases from dog lungs  
J. Appl. Physiol.; American Physiological Society; 1985; 58(3); 802-811
- [HSWT82] A. J. Hancox, D. A. Scrimshire, R. E. Wardman, M. P. Taylor  
Automatic assessment of respiratory deadspace  
Medical & Biological Engineering & Computing; 1982; 20; 58-64
- [Hut92] H. Hutten  
Biomedizinische Technik 2  
Springer-Verlag Heidelberg; 1992
- [JB82] A. B. Jebria, M. Bres  
Computer simulation of ternary diffusion in distal airways of the human lung  
International Journal of Bio-Medical Computing; 1982; 13; 403-419
- [JBMHD77] A.C. Jackson, J.P. Butler, E.J. Millet, F.G. Jr. Hoppin, S.V. Dawson  
Airway geometry by analysis of acoustic pulse response measurements  
J Appl Physiol; 1977; 43(3):523-36
- [JL87] A.C. Jackson, K.R. Lutchen  
Modeling of respiratory system impedances in dogs  
J Appl Physiol; 1987; 62(2):414-20

- [JLD87] A.C. Jackson, K.R. Lutchen, H.L. Dorkin  
Inverse modeling of dog airway and respiratory system impedances  
J Appl Physiol; 1987; 62(6):2273-82
- [Kar97] A. Kari  
Improve – Improving Control of Patient Status in Critical Care  
Data Library Technical & Clinical Description, 1999
- [Kib67] P.M. Kibby  
A mathematical model for CO<sub>2</sub> exchange during the initial stages of breathing  
Respiration Physiology; North-Holland Publishing Company; Amsterdam; 1967; vol. 3; 243-255  
best.
- [Kil91] J. Kilian (Hrsg.)  
Grundzüge der Beatmung  
Springer-Verlag Heidelberg; 1991
- [Koc68] G. Koch  
Alveolar ventilation, diffusing capacity and the A-a PO<sub>2</sub> difference in the newborn infant  
Respiratory Physiology; 1968; vol. 4; 168-192
- [KOYMGG92] R. J. Korst, R. Orlando, N. S. Yeston, M. Molin, A. C. de-Graff, E. Gluck  
Validation of respiratory mechanics software in microprocessor-controlled ventilators  
Crit Care Med; 1992; 20(8):1152-1156
- [Hel67] H. Hellerman  
Digital Computer Systems Principles  
McGrawHill; New York; 1967
- [ICF66] G. S. Longobardo, N. S. Cherniack, A. P. Fishman  
Cheyne-Stokes breathing produced by a model of the human respiratory system  
Journal of Applied Physiology; 1966; 21(6); 1839-1846
- [len66] C. Lenfant  
Time-dependent variation of pulmonary gas exchange in normal man at rest  
Journal of Applied Physiology; 1967; 22(4); 675-684
- [IHWHB94] T. P. Laubscher, W. Heinrichs, N. Weiler, G. Hartmann, J. X. Brunner  
An Adaptive Lung Ventilation Controller  
IEEE Transaction on Biomedical Engineering; 1994; vol.41 (1); 51-59
- [IJ87] K. R. Lutchen, A. C. Jackson  
Reliability of parameter estimates from models applied to respiratory impedance data  
Journal of Applied Physiology; 1987; 62(2); 403-413

- [IL63] S. J. A. Lichtneckert; C. E. G. Lundgren  
An index of alveolar ventilation  
J. Appl. Physiol.; 1963; 18; 639-645
- [IJ87] K.R. Lutchen, A.C. Jackson  
Reliability of parameter estimates from models applied to respiratory impedance data  
J Appl Physiol; 1987; 62(2):403-13
- [IKSBCB93] K.R. Lutchen, D.W. Kaczka, B. Suki, G. Barnas, G. Cevenini, P. Barbini  
Low-frequency respiratory mechanics using ventilator-driven forced oscillations  
J Appl Physiol; 1993; 75(6):2549-60
- [IR94] M. Leon, J. Räsänen  
Neural network estimation of lung time constants in a mathematical model  
Anesthesiology; 1994; V 81:A 540
- [ISS84] P. Lotz; E. Siegel; D. Spilker  
Grundbegriffe der Beatmung  
GIT Verlag Ernst Giebler; Darmstadt; 1984
- [IT65a] G. Lundin; D. Thomson  
Mixed venous CO<sub>2</sub> tension – determined by a CO<sub>2</sub> rebreathing method  
Acta physiol. scand.; 1965; 63; 55-57
- [IT65b] G. Lundin; D. Thomson  
Determination of the mixed venous CO<sub>2</sub> pressure with a rebreathing method  
Acta physiol. scand.; 1965; 64; 448-452
- [IVZ91] S.C.M. Luijendijk; W.R. de Vries; A. Zwart  
Collateral ventilation by diffusion across the alveolar walls and the exchange of inert gases in the lung  
Eur Respir J; 1991; 1228-1236  
best.
- [IYKS93] K.R. Lutchen, K. Yang, D.W. Kaczka, B.Suki  
Optimal ventilation waveforms for estimating low-frequency respiratory impedance  
J Appl Physiol; 1993; 75(1):478-88
- [IMcH95] H.M. McHenry  
Tempo and Mode of Human Evolution  
in: Tempo and Mode in Evolution, National Academy of Science; 1995; 169-186
- [MBRG65] H.T. Milhorn; R. Benton; R. Ross; A. C. Guyton  
A mathematical model of the human respiratory control system  
Biophysical Journal; 1965; vol. 5; 27-44

- [MGT] D. Meyer; K. Groebe; G. Thews  
Analyse regionaler Ventilationsinhomogenitäten mit Hilfe des Argon-Auswaschverfahrens  
Kopie
- [MKTMW88] I.B. Masters, C. Kondo, Y. Takahashi, J.E. Maloney, M.W. Wilkinson  
Single breath airway occlusion measurements of compliance and resistance utilizing a mechanical ventilator  
Crit Care Med; 1988; 16(6):620-3
- [MLCKF68] C.M.E. Matthes; G. Laszlo; E.J.M. Campbell; P.M Kibby; S. Freedman  
Exchange of CO<sub>2</sub> in arterial blood with body CO<sub>2</sub> pools  
Respiration Physiology; North-Holland Publishing Company; Amsterdam; 1968/1969; vol. 6; 29-44  
best.
- [MLCR68] C.M.E. Matthes; G. Laszlo; E.J.M. Campbell; D.J.C. Read  
A modell for the distribution and transport of CO<sub>2</sub> in the body and the ventilatory response to CO<sub>2</sub>  
Respiration Physiology; North-Holland Publishing Company; Amsterdam; 1968/1969; vol. 6; 45-87  
best.
- [MLE71] T. Middendorf; H. H. Loeschke; G. Ewald  
Mathematische Analyse des Respirationssystems  
Kybernetik; 1972; 10. Bd. Heft 4, 203-219
- [Moh91] R. R. Mohler  
Nonlinear Systems Vol. II  
Prentice Hall; Englewood Cliffs; 1991
- [MOM92] J. S. Mecklenburgh, T. A. al-Obaidi, W. W. Mapleson  
A model lung with direct representation of respiratory muscle activity  
Br J Anaesth; 1992; 68(6):603-12
- [MPDGC88] F. Marchal, R. Peslin, C. Duvivier, C. Gallina, J.P. Crance  
Mechanics of the ventilatory system in sedated infants: forced oscillations versus single-breath method  
Pediatr Pulmonol; 1988; 5(1):19-26
- [MRH72] H. T. Milhorn, W. J. Reynolds, G. H. Holloman  
Digital simulation of the ventilatory response to CO<sub>2</sub> inhalation and CSF perfusion  
Computers and Biomedical research; 1972; 5; 301-314
- [MSKK89] J. D. Marks, A. Schapera, R. W. Kraemer, J. A. Katz  
Pressure and flow limitations of anesthesia ventilators  
Anesthesiology; 1989; 71(3):403-8

- [MYO92] K. Muramatsu, K. Yukitake, T. Oda  
Variability of respiratory system compliance in mechanically ventilated infants  
Pediatr Pulmonol; 1992; 12(3):140-5
- [Net82] F. H. Nettler  
Atmungsorgane  
Georg Thieme Verlag; Stuttgart; 1982
- [Oti] A. B. Otis  
Quantitative relationships in steady-state gas exchange  
Handbook of Physiology; 681-698
- [OFR50] A. B. Otis; W. O. Fenn; H. Rahn  
Mechanics of breathing in man  
Journal of applied physiology; 1950; vol. 2; 592-607
- [Pat65] J. L. Patterson  
Circulation through the brain  
in: Physiology and Biophysics, ed. T.R. Rucha und H.D. Patton, Saunders, Philadelphia, 1965, 950-958
- [PBH93] C. Putensen, M. Baum, C. Hormann  
Selecting ventilator settings according to variables derived from the quasi-static pressure/volume relationship in patients with acute lung injury  
Anesth Analg; 1993; 77(3):436-47
- [PC89] S.J. Pryn, M.M. Crosse  
Ventilator disconnexion alarm failures - The role of ventilator and breathing system accessories  
Anaesthesia; 1989; 44(12):978-81
- [PDGC85] R. Peslin, C. Duvivier, C. Gallina, P. Cervantes  
Upper airway artifact in respiratory impedance measurements  
Am Rev Respir Dis; 1985; 132(3):712-714
- [PE85] M. Paiva; L.A. Engel  
Model analysis of intra-acinar gas exchange  
Respiration Physiology; Elsevier; 1985; 62; 257-273
- [PF65] I.P. Priban, W. F. Fincham  
Self-adaptive control and the respiratory system  
Nature; 1965; 208(10); 339-343
- [Pii61] J. Piiper  
Unequal distribution of pulmonary diffusing capacity and the alveolar-arterial  $PO_2$  differences: theory  
Journal of Applied Physiology; 1961; 16(3); 493-498

- [PMRZMS89] Y. Ploysongsang, R.P. Michel, A. Rossi, L. Zocchi, J. Milic-Emili, N.C. Staub  
Early detection of pulmonary congestion and edema in dogs by using lung sounds  
J Appl Physiol; 1989; 66(5):2061-70
- [POLM81] A. I. Pack, M. Ogilvie, R. G. DeLaney, D. J. Murray-Smith  
Action of positiv feedback related to lung inflation in the control of ventilation  
Computers and Biomedical Research; 1982; 15; 503-518
- [Poo87] C. S. Chang  
Estimation of pulmonary dV/dQ distribution by inert gas elimination  
in: C. Cobelli, L. Mariani (eds); Modelling and Control in Biomedical Systems; Pergamon Press; New York; 1987; 443-453
- [Poo95] C. S. Chang  
Respiratory Models and Control  
in: J. D. Bronzinko; The Biomedical Engineering Handbook; IEEE Press; 1995; 1. Auflage; 2404-2421
- [PS71] J. Piiper; P. Scheid  
Respiration: alveolar gas exchange  
Annual Review of Physiol.; 1971; 33; 131-154
- [Psc72] W. Pschyrembel  
Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen  
Walter de Gruyter Verlag; Berlin; 251. Auflage; 1972
- [Rat90] J. Rathgeber  
Praxis der maschinellen Beatmung  
MCN- Verlag; Nürnberg; 1990
- [RDKS72] F. Roughton; E. DeLand; J. Kernohan; J. Severinghaus  
Some recent studies of the oxyhaemoglobin dissociation curve of human blood under physiological conditions and fitting of the Adair equation to the standard curve  
In: Oxygen Afinitz of Hemoglobin and Red Cell Acid Base States, Ed: M. Rorth and P. Astrup; Academic Press; New York; 1972
- [RF62] H. Ran; W.O. Fenn  
A Graphical Analysis of the Respiratory Gas Exchange  
The American Physiological Society; Washington DC; 4. Aufl. 1962
- [RG61] D. S. Riggs; A. Goldstein  
Equation for inert gas exchange which treats ventilation as cyclic  
J. Appl. Physiol.; 1961; 16(3); 531-537
- [RGZ85] A. Rossi, S.B. Gottfried, L. Zocchi, et al  
Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation  
The effect of intrinsic positive end-expiratory pressure  
Am Rev Respir Dis; 1985; 131(5):672-7

- [RL88] Rote Liste: Verzeichnis von Fertigarzneimittel der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V., Frankfurt a. M.; 1988
- [RMH72] W.J. Reynolds; H.T. Milhorn jr.; G.H. Holloman jr.  
Transient ventilatory response to graded hypercapnia in man  
Journal of Applied Physiology; 7/1972; vol. 33 (1); 47-54
- [RMR82] J. R. Rosenberg, D. J. Murray-Smith, A. Rigas  
An introduction to the application of system identification techniques to elements of the neuromuscular system  
Tran Inst M C; 1982; 4(4); 187-201
- [RPNGD88] M. Rotger, R. Peslin, D. Navajas, C. Gallina, C. Duvivier  
Density dependence of respiratory input impedance re-evaluated with a head generator minimizing upper airway shunt  
Eur Respir J; 1988; 1(5):439-44
- [Sai82] G. M. Saidel  
Alveolar-capillary diffusion and ventilation-perfusion inhomogeneity: a mathematical model  
Medical & Biological Engineering & Computing; 1982; 5; 269-273
- [Sau80] K.B. Saunders  
Oscillations of Arterial CO<sub>2</sub> Tension in a Respiratory Modell: Some Implications of the Control of Breathing in Exercise  
J. theor. Biol.; Academic Press Inc.; London; 1980; 84; 163-179
- [SB93] W. Schreiner; P.F. Buxbaum  
Computer-Optimization of vascular trees  
IEEE Transactions on Biomedical Engineering; 1993; vol. 40; No. 5; 482-491
- [SBM87] P.D. Sly, J.H. Bates, J. Milic-Emili  
Measurement of respiratory mechanics using the Siemens Servo Ventilator 900C  
Pediatr Pulmonol; 1987; 3(6):400-5
- [Sch31] O. Sckell  
Repetitorium der Chemie: I. Teil - Allgemeine Chemie  
Dr. O. Sckell Verlag, 31. Auflage, Marburg
- [SD67] T. A. Sears, J. N. Davis  
The control of respiratory muscles during voluntary breathing  
Annals New York Academy of Sciences; 1967; 183-190
- [SDC91] K.J. Sullivan, M. Durand, H.K. Chang  
A forced perturbation method of assessing pulmonary mechanical function in intubated infants  
Pediatr Res; 1991; 29(1):82-8

- [SEG90] V.K. Shah, J.D. Enderle, J.G. Greene  
Design of an optimal ventilator  
Biomed Sci Instrum; 1990; 26;121-126
- [SHSS90] K. L. Svensson, B.-A. Henriksson, H. Sonander, O. Stenqvist  
Metabolic gas exchange during nitrous oxide anaesthesia with controlled ventilation  
British Journal of Anaesthesia; 1990; 64; 320-326
- [SKBK94] I. Sipinkova, E. A. Koller, C. Buess, J. Kohl  
Mechanical respiratory system input impedance during high-frequency oscillatory ventilation in rabbits  
Crit Care Med; 1994; 22(9 Suppl); 66-70
- [SLPSY] L. Silverman, T. Plotkin, L. A. Sawyers, A. R. Yancey  
Air flow measurements on human subjects with and without respiratory resistance at several work rates
- [SM83] W. E. Stewart; S. M. Mastenbrook  
Graphical analysis of multiple inert gas elimination data  
J. Appl. Physiol.; American Physiological Society; 1983; 55(1); 32-36
- [Son36] C. Sonne  
Inequality of ventilation of different parts of the lung as a source of error in respiratory-physiological experiments  
Skand. Arch. Physiol; 1936; 75; 127-138
- [SP71] P. Scheid; J. Piiper  
Analysis of test gas washout from lungs with varying tidal volume: theory  
Journal of Applied Physiology; 1971; vol. 31(2); 292-295
- [SPS76] M. Sullivan, J. Paliotta, M. Saklad  
Endotracheal tube as a factor in measurement of respiratory mechanics  
J Appl Physiol; 1976; 41(4):590-2
- [SS91] P. Schaller, A. Schulze  
A ventilator generating a positive or negative internal compliance  
Ups J Med Sci; 1991; 96(3):219-34
- [SSDWG90] A. Schulze, P. Schaller, J. Dinger, U. Winkler, D. Gmyrek  
A method of calculating total respiratory system compliance from resonant frequency: validity in a rabbit model  
Pediatr Res; 1990; 28(6):599-602
- [SSDWG91] A. Schulze, P. Schaller, J. Dinger, U. Winkler, D. Gmyrek  
High frequency oscillatory ventilation near resonant frequency of the respiratory system in rabbits with normal and surfactant depleted lungs  
Eur J Pediatr; 1991; 150(9):671-675



- [SSS90] K. L. Svensson, H. G. Sonander, O. Stenqvist  
Validation of a system for measurement of metabolic gas exchange during anaesthesia with controlled ventilation in an oxygen consuming lung model  
British Journal of Anaesthesia; 1990; 64; 311-319
- [ST96] R. F. Schmidt, G. Thews  
Physiologie des Menschen  
Springer Verlag; Berlin; 1996; 26. Auflage
- [STH65] K. Schmidt; G. Thews; C.W. Hertz  
Untersuchung des Ventilations-Durchblutungs-Verhältnisses in der funktionell inhomogenen Lunge mittels des „inspiratorischen Sauerstoffsprunges“  
Pflügers Archive; 1965; 282; 276-289
- [STS72] W. Schmidt ; G. Thews; K. H. Schnabel  
Results of distribution analysis of ventilation, perfusion and O<sub>2</sub> diffusing capacity in the human lung  
Respiration; 1972; 29; 1-16
- [SU82] A. F. Simone; J. S. Ultman  
Longitudinal mixing of oxygen with air during steady flow through the larynx  
Bull. Europ. Physiopath. Resp.; 1982; 18; 389-393
- [SW94] E.-J. Speckmann; W. Wittkowski  
Bau und Funktion des menschlichen Körpers  
Urban&Schwarzenberg; München; 1994; 18. Auflage
- [Tae94] K. Taeger  
Die Lunge - Intakte und gestörte Funktion in Anästhesie und Intensivmedizin  
Perimed spitta Med. Verlagsgesellschaft mbH; 1994 3. Auflage
- [TCDF71] T.J. Trueb; N.S. Cherniack; A.F. D'ouza; A.P. Fishman  
A mathematical model of the controlled plant of the respiratory system  
Biophysical Journal; 1971; vol 11; 810-834
- [Teh92] F. T. Tehrani  
A microcomputer oxygen control system for ventilatory therapy  
Annals of Biomedical Engineering; 1992; vol. 20; 547-558
- [Teh93] F. T. Tehrani  
Mathematical analysis and computer simulation of the respiratory system in the newborn infant  
IEEE Transactions on Biomedical Engineering; 1993; 40(5); 475-481
- [The52] G. Thews  
Über die mathematische Behandlung physiologischer Diffusionsprozesse in zylinderförmigen Objekten

- [The70] G. Thews  
Die Fick'schen Diffusionsgesetze als Grundlage für die Gasaustauschprozesse im Organismus  
Berichte der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg; 1970; 78; 117-146
- [The71] G. Thews  
Der Gasaustausch in der Lunge unter Berücksichtigung der Inhomogenität von Ventilation, Perfusion und Diffusion  
Vorträge der Erlanger Physiologentagung 1970; 1971; 53-78
- [Tip94] P.A. Tipler  
Physik  
Spektrum Akademischer Verlag; Heidelberg; 1994
- [TKAGC89] J.H. Traverse, H. Korvenranta, E.M. Adams, D.A. Goldthwait, W.A. Carlo  
Cardiovascular effects of high-frequency oscillatory and jet ventilation  
Chest; 1989; 96(6):1400-4
- [TLR91] M.J. Turner, I.M. MacLeod, A.D. Rothberg AD  
Effect of airway inertance on linear regression estimates of resistance and compliance in mechanically ventilated infants: a computer model study  
Pediatr Pulmonol; 1991; 11(2):147-52
- [TQ80a] G.J. Tammeling; Ph. H. Quanjer  
Physiologie der Atmung I  
Thomae GmbH; Biberach a. d. R. 1980
- [TQ80b] G.J. Tammeling; Ph. H. Quanjer  
Physiologie der Atmung II  
Thomae GmbH; Biberach a. d. R. 1980
- [TS65] G. Thews; K. Schmidt  
Analyse der Verteilung von Ventilation und Durchblutung  
Verhältnisses in der funktionell inhomogenen Lunge nach dem Verfahren des „inspiratorischen Sauerstoffsprunges“  
Pflügers Archive; 1965; 282; 259-275
- [TS76] G. Thews; W. Schmidt  
Partitioning of the alveolar-arterial O<sub>2</sub> pressure difference under normal, hypoxic and hyperoxic conditions  
Respiration; 1976; 33; 245-255
- [TV68] G. Thews; H. R. Vogel  
Die Verteilungsanalyse von Ventilation, Perfusion und O<sub>2</sub>-Diffusionskapazität in der Lunge durch Konzentrationswechsel dreier Inspirationsgase  
Pflügers Archive; 1968; 303; 195-205

- [TV69] G. Thews; H. R. Vogel  
Lungenkreislauf und Austausch der Atemgase  
Beiträge zur Klinik und Erforschung der Tuberkulose und der  
Lungenkrankheiten; 1969; Band 141; Heft 1-2; 27-44
- [URNI91] W.T. Ulmer; G. Reichel; D. Nolte; M.S. Islam  
Die Lungenfunktion - Physiologie und Pathophysiologie, Methodik  
Georg Thieme Verlag; Stuttgart; 1991; 5. Auflage
- [US93] Urban & Schwarzenber (Hrsg.)  
*Roche Lexikon Medizin*  
Urban & Schwarzenber Verlag für Medizin; München; 1993;  
3. Auflage
- [VC93] B. Vielle, G. Chauvet  
Cyclic model of respiration applied to asymmetrical ventilation and  
periodic breathing  
Journal of Biomedical Engineering; 1992; 15(5); 251-256
- [VF94] J.G. Venegas, J.J. Fredberg  
Understanding the pressure cost of ventilation:  
why does high-frequency ventilation work?  
Crit Care Med; 1994; 22(9 Suppl):S49-57
- [VPRJH90] E. Valdes, W.R. Pace, P. Richardson, W.S. Jarriel, T.N. Hansen  
Passive deflation time constant of 7-week-old rabbits  
Pediatr Res; 1990; 28(1):75-8
- [VT68] H. R. Vogel; G. Thews  
Die Verteilungsanalyse von Ventilation, Perfusion und O<sub>2</sub>-Diffusions-  
kapazität in der Lunge durch Konzentrationswechsel dreier  
Inspirationsgase – II. Durchführung des Verfahrens  
Pflügers Archive; 1968; 303; 206-217
- [Wak99] J. F. Wakerly  
Digital Design  
Upper Saddle River; Prentice Hall; 3. Auflage; 2000
- [WB59] J. Weber; A. Bouhuys  
Theoretical considerations on lung clearance  
Acta Physiol. Pharmacol. Neerlandica; North-Holland Publishing  
Company; Amsterdam; 1959; vol. 8; 121-136  
best
- [WD59] M.E. Wise; J.G. Defares  
A model for unequal ventilation of the lungs assuming a common  
dead space and two separate dead spaces  
Bulletin of mathematical Biophysics; 1959; vol. 21; 343-362  
best.

- [WF94] J.W. Watt, M.H. Fraser  
The effect of insufflation leaks upon ventilation  
A quantified comparison of ventilators  
Anaesthesia; 1994; 49(4); 320-323
- [WKK95] T. Winkler, A. Krause, S. Kaiser  
Simulation of mechanical respiration using a multicompartment  
model for ventilation mechanics and gas exchange  
International Journal of Clinical Monitoring and Computing; 1995; 12;  
231-239
- [WSW74] P. D. Wagner; H. A. Saltzman; J. B. West  
Measurement of continous distribution of ventilation-perfusion ratios:  
theory  
Journal of Applied Physiology; 1974; 36(5); 588-599
- [YG71] S. M. Yamashiro, F. S. Grodins  
Optimal regulation of respiratory airflow  
Journal of Applied Physiology; 1971; 30(5); 597-602
- [YG73] S. M. Yamashiro, F. S. Grodins  
Respiratory cycle optimization in exercise  
Journal of Applied Physiology; 1973; 35(4); 522-525
- [YH71] W. Yamamoto, T. Hori  
Phasic air movement model of repiratory regulation of carbon dioxide  
balance  
Computers and Biomedical Research; 1971; 3; 699-717
- [ZLV85] A. Zwart; S. C. M. Luijendijk; W. R. de Vries  
Expiratory and arterial partial pressure relations under different  
ventilation-perfusion conditions  
J. Appl. Physiol.: Repirat. Environ. Exercise Physio.; 1985; 54(6);  
1745-1753
- [ZSD76] A. Zwart; R. C. Seagrave; A. van Dieren  
Ventilation-perfusion ratio obtained by a noninvasive frequency  
response technique  
Journal of Applied Physiology; 1976; vol. 41(3); 419-424

## **G Lebenslauf**

### Persönliche Daten:

Name	Boris Romanus Bracio
geboren am	15. Oktober 1962
in	Hemer/Westfalen
Eltern:	Roman Bracio und Redigunde Bracio, geb. Sopora

### Schulausbildung:

1969 - 1973	Woeste Grundschule Hemer
1973 - 1979	Hans-Prinzhorn Realschule Hemer
1979 - 1982	Walram Gymnasium Menden

### Berufsausbildung:

1984 - 1993	Studium des Maschinenbaus an der Technischen Universität Clausthal, Fachrichtung Elektrische Informationstechnik
September 1993	Diplomprüfung zum Diplom-Ingenieur

### Berufliche Tätigkeiten:

1993 - 1998	Wissenschaftlicher Angestellter am Instut für Informatik an der Technischen Universität Clausthal
1998 - 1999	Hertha-Firnberg Stipendiat am Österreichischen Forschungszentrum Seibersdorf, Österreich
1999-2003	Assistant Professor am Department of Electrical and Computer Engineering an der University of Idaho, USA
seit 2003	Assistant Professor am Department of Electrical and Computer Engineering an der University of Alaska Fairbanks, USA